

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas



TESIS DOCTORAL

**Evolución histórica de las investigaciones sobre la morfología del
cuerpo vítreo humano en la edad contemporánea**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Jacinto Villamarín Campo

Director

Ángel Peña Melián

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANAS



EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS INVESTIGACIONES
SOBRE LA MORFOLOGÍA DEL CUERPO VÍTREO HUMANO
EN LA EDAD CONTEMPORÁNEA

TESIS DOCTORAL
JOSÉ JACINTO VILLAMARÍN CAMPO

DIRECTOR: PROFESOR DR. D. ÁNGEL PEÑA MELIÁN
MADRID, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANAS



EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS INVESTIGACIONES
SOBRE LA MORFOLOGÍA DEL CUERPO VÍTREO HUMANO
EN LA EDAD CONTEMPORÁNEA

TESIS DOCTORAL
JOSÉ JACINTO VILLAMARÍN CAMPO

DIRECTOR: PROFESOR DR. D. ÁNGEL PEÑA MELIÁN
MADRID, 2015

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Ángel Peña, por haberme orientado con maestría en el desarrollo de esta tesis doctoral, haciendo gala siempre de esa disponibilidad, orientación y comprensión que le engrandece aún más como docente y como persona.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario de Ciudad Real (Servicio Nacional de Salud), donde ejercí varios años como médico oftalmólogo con plaza en propiedad y ahora en excedencia, por su apoyo diario.

A todos mis residentes, compañeros, maestros y profesores sucesivos, de la Cátedra de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, del Hospital Universitario de Albacete, del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, de la sección de vítreo-retina del Moorfields Eye Hospital de Londres, en Reino Unido, y de la sección de vítreo-retina de la augenlinik Bremen, en Alemania; porque a ellos les debo gran parte de mi formación.

Al profesor Ferenc Kuhn, MD (Alabama, USA), profesor Khalid Tabbara, MD (Baltimore y California, USA) y al profesor Colin McCannel, MD (California, USA) por sus sabias orientaciones en el tema del vítreo humano.

A mis muchos amigos, por acompañarme en el paso por la vida.

A mis pocos enemigos, por hacerme más fuerte.

A mi padre, Ramón César (q.e.p.d.) por su gran inteligencia y valía.

A mi madre, Esther, a la que también debo mi existencia y, en gran parte, lo que soy como persona y como profesional.

A mi mujer, Nieves, irrepetible y maravillosa compañera de viaje, por soportarme y hacerme feliz.

A mi hijo Álvaro, el lucero que alumbra en lo más alto del cielo, porque da sentido a mi vida.

A mi familia

“Think boldly, don't be afraid of making mistakes, don't miss small details, keep your eyes open, and be modest in everything except your aims”¹

Albert Szent-Györgyi, MD, Premio Nobel de Medicina (1937)

¹ "Piensa con valentía, no tengas miedo a cometer errores, no te pierdas los detalles pequeños, mantén los ojos abiertos, y sé modesto en todo, excepto en tus objetivos."

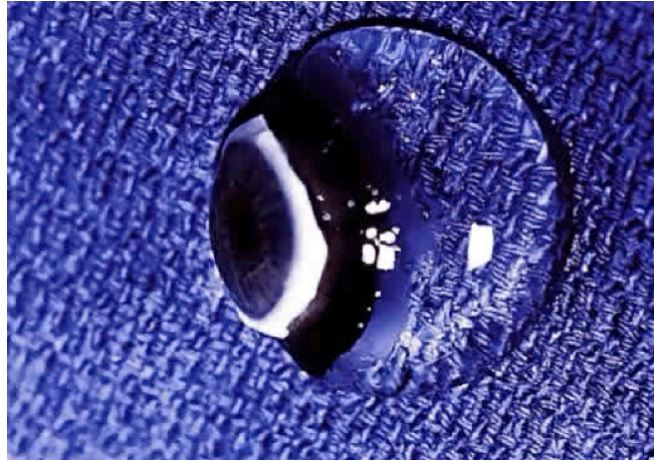


Figura 1. “El vítreo o el reto de estudiar la estructura de un cuerpo transparente”.
Cuerpo vítreo de un niño de 9 meses de edad. (Procedente del Banco de Ojos de Nueva Inglaterra, Boston, MA) Tomado de Sebag (J. Sebag, 2008)

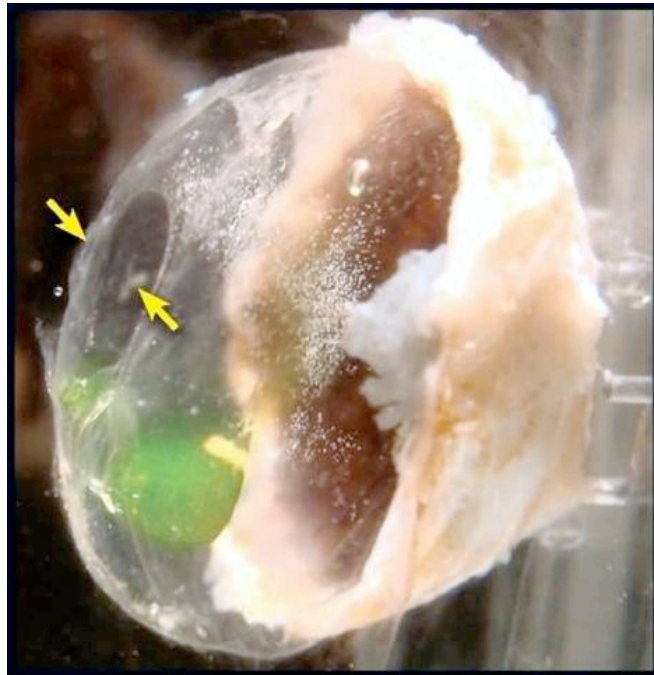


Figura 2. “El vítreo o el reto de estudiar la estructura de un cuerpo transparente”.
Disección del cuerpo vítreo de un adulto. Las flechas indican los límites de la bolsa vítreo precortical posterior. Aquí, el *cortex* vítreo es extremadamente delgado. Tomado de Yannuzzi (Yannuzzi, Guyer, & Green, 1995)

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	7
1.1.	JUSTIFICACIÓN	7
1.2.	EL ENTORNO HISTÓRICO DE LA EDAD CONTEMPORÁNEA	11
1.3.	CONCEPTOS ACTUALES SOBRE EL CUERPO VÍTREO	15
1.3.1.	Cuerpo vítreo	15
1.3.2.	Base vítrea	22
1.3.3.	Cortex vítreo	26
1.3.4.	Zonula	33
1.3.5.	Componentes moleculares y organización supramolecular	35
1.3.6.	Embriología	39
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
3.	MATERIAL Y MÉTODO	51
4.	RESULTADOS	53
4.1.	LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS FLUVIALES	53
4.2.	EL PERÍODO GRIEGO	56
4.3.	LAS CULTURAS ORIENTALES	64
4.4.	EL RENACIMIENTO DE EUROPA	67
4.5.	LA EDAD MODERNA	70
4.6.	LA EDAD CONTEMPORÁNEA (A PARTIR DE 1789)	80
4.6.1.	Los inicios histológicos (1789-1849)	80

4.6.2.	Continuidad histológica y observación <i>in vivo</i> (1850-1945)	87
4.6.2.1.	La Edad de Oro de la microscopía óptica	87
4.6.2.2.	La irrupción del oftalmoscopio	118
4.6.2.3.	La aparición de la lámpara de hendidura	123
4.6.3.	Avances <i>in vivo</i> y nuevas técnicas (Después de 1945)	128
4.6.3.1.	La excelencia en la exploración del vítreo <i>in vivo</i>	128
4.6.3.2.	La microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura	143
4.6.3.3.	Las cromodisecciones	171
4.6.3.4.	Los estudios microscópicos y de laboratorio	188
4.6.4.	Últimas fronteras	229
4.6.4.1.	Cirugía y endoscopia de la base vítrea <i>in vivo</i>	229
4.6.4.2.	Cromovitrectomía	231
4.6.4.3.	Oftalmoscopio de barrido láser	232
4.6.4.4.	Ultrasonidos y biomicroscopía ultrasónica	233
4.6.4.5.	La tomografía de coherencia óptica	235
4.6.4.6.	Resonancia magnética microscópica	242
4.6.4.7.	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	243
4.6.4.8.	Espectroscopía Raman	244
4.6.4.9.	Espectroscopía de dispersión de luz dinámica	246
5.	DISCUSIÓN	249
5.1.	LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS FLUVIALES	249
5.2.	EL PERÍODO GRIEGO	249
5.3.	LAS CULTURAS ORIENTALES	250
5.4.	EL RENACIMIENTO DE EUROPA	250
5.5.	LA EDAD MODERNA	250

5.6.	LA EDAD CONTEMPORÁNEA (A PARTIR DE 1789)	253
5.6.1.	Los inicios histológicos (1789-1849)	254
5.6.2.	Continuidad histológica y observación <i>in vivo</i> (1850-1945)	254
5.6.2.1.	La Edad de Oro de la microscopía óptica	255
5.6.2.2.	La irrupción del oftalmoscopio	258
5.6.2.3.	La aparición de la lámpara de hendidura	259
5.6.3.	Avances <i>in vivo</i> y nuevas técnicas (Después de 1945)	259
5.6.3.1.	La excelencia en la exploración del vítreo <i>in vivo</i>	259
5.6.3.2.	La microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura	260
5.6.3.3.	Las cromodisecciones	262
5.6.3.4.	Los estudios microscópicos y de laboratorio	263
5.6.4.	Últimas fronteras	266
6.	CONCLUSIONES	267
7.	RESUMEN	273
8.	SUMMARY	281
9.	LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	289
9.1.	FIGURAS	289
9.2.	TABLAS	303
10.	BIBLIOGRAFÍA	305

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN

El cuerpo vítreo humano es un componente del globo ocular de especiales características. Por ser prácticamente transparente (casi 99% agua) y presentar una estructura muy fina y discreta, ha sido una parte del cuerpo humano difícil de estudiar y comprender (Figura 1).

Por otro lado, el hecho de estar rodeado de áreas funcionalmente más prominentes, como la retina, el cristalino y el fascículo óptico, ha tenido un efecto de menoscabo investigador en favor de éstas. Aún así, con los avances en microscopía y técnicas histológicas, es a partir de mediados del siglo XIX cuando se empieza a estudiar con interés su morfología.

Además, al estar incluido dentro del ojo humano, ha habido grandes dificultades para su acceso *in vivo*. Pero con la influencia de las primeras observaciones de patología vítrea y retiniana mediante el uso del oftalmoscopio, y el desarrollo de la biomicroscopía con lámpara de hendidura, se impulsó la interpretación *in vivo* de la morfología del cuerpo vítreo humano a partir del fin de la Gran Guerra, en 1918.

Siendo el cuerpo vítreo la estructura más voluminosa del ojo humano, ha sido muy difícil comprender su morfología a pesar de arduas investigaciones, debido fundamentalmente a los artefactos generados por los fijadores tisulares usados, que producían la precipitación del ácido hialurónico. Es por ello que con el desarrollo de la lámpara de hendidura por Gullstrand en 1912, se tuvo la posibilidad de estudiar el cuerpo vítreo humano *in vivo*, hecho que creó expectativas sobre la eliminación de artefactos relacionados con los fenómenos *post mortem* y las técnicas de fijación. Con los años, surgieron variadas y a veces contradictorias interpretaciones clínicas de la morfología del cuerpo vítreo humano. Se han desarrollado nuevas técnicas para

superar estas dudas, como la ultramicroscopía o la microscopía de hendidura de campo oscuro, que ofrecen imágenes de alta correlación con la histología. El devenir de estos descubrimientos en el tiempo requiere una observación panorámica y una reflexión sobre ellos (Figura 2).

La morfología del cuerpo vítreo humano desarrollado se puede enfocar usando muchas disciplinas científicas, pero nos centraremos en la comprensión de su morfología a nivel macroscópico y microscópico desde los inicios de su desarrollo embrionario hasta el cuerpo vítreo adulto completamente desarrollado.

Está más allá del objetivo de esta tesis el estudiar su filogenia o detalles moleculares (propios de la bioquímica o la biofísica), aunque se proveerán algunos datos que permitan una comprensión global del objeto de estudio, cuando la ocasión lo requiera.

Por otro lado, decidimos enfocar todo ello desde un punto de vista histórico. Este planteamiento, ha sido objeto de desapego e incluso se ha considerado “inútil” por gran parte de la comunidad científica y médica desde el siglo XIX y hasta nuestros días, influida probablemente por la doctrina positivista de Augusto Comte. Con ello, se suele reducir a nivel minimalista, en las publicaciones actuales, las referencias bibliográficas de tipo histórico sobre el tema estudiado.

Pero no podemos sustraernos de combatir esa “inutilidad”. No nos podemos contentar con ser meros profesionales técnicos, o simples seguidores de doctrinas del pasado. Llegar a combinar los conceptos de “hombre culto” con el de “científico con altas miras”, nos permitirá descubrir en el conocimiento histórico profundo un sentido y utilidad amplios, que nos puede ofrecer no sólo libertad y claridad intelectual, sino también comprensión profunda y creatividad en el estudio de los retos científicos actuales.

Hay abundante información clínica acumulada sobre el cuerpo vítreo, pero es sólo desde mediados del siglo XIX cuando se ha comenzado a comprender su anatomía detalladamente. Es por ello que desde entonces se puede considerar éste como el

período más fecundo, que ha aportado el saber necesario para comprender la estructura del cuerpo vítreo humano, tal como la conocemos a día de hoy.

Por otro lado, el término “actualidad”, se puede considerar con todo rigor como el período histórico, dentro de la edad Contemporánea, que comienza en 1918 y alcanza hasta nuestros días. Es, a partir de esta fecha, cuando las investigaciones y la tecnología aplicada se incrementan notoriamente en la humanidad. En particular, tras 1945, las investigaciones sobre la estructura del vítreo comienzan a ser innumerables, profundas, y a dar su fruto.

Existen varias publicaciones sobre la historia de la anatomía humana y de la oftalmología que suelen mencionar sucintamente el cuerpo vítreo. Tras una búsqueda exhaustiva, no hemos encontrado ningún trabajo, ya sea en libros o bien en formato de tesis doctoral, centrado exclusivamente en la anatomía del cuerpo vítreo y que aborde las investigaciones desde un punto de vista histórico, especialmente desde la segunda mitad del siglo XIX hasta nuestros días. Es por ello que creemos conveniente dirigir nuestros esfuerzos a crear un estudio que aborde ampliamente este tema.

1.2. EL ENTORNO HISTÓRICO DE LA EDAD CONTEMPORÁNEA

La periodización clásica de la Historia en Edades Antigua, Media y Moderna, surgió del espíritu del Humanismo en la fase del Renacimiento tardío. A fines del siglo XVII Cristóbal Cellarius adapta al conocimiento de la Historia esta división hecha algún tiempo antes (Bauer, 1970; Larousse).

Halecki, entre otros, describe el momento en que se añadió la nueva Edad Contemporánea a la periodización anterior: Fue, en efecto, en la fase de un nuevo entusiasmo histórico provocado por la Revolución francesa (Halecki, 1950; Halecki y Simon, 1952).

Esta nueva Edad Contemporánea, concepto que se fue configurando a partir de su primera formulación por Condorcet, es usualmente descrito como el período de tiempo entre 1789 y hoy. Si bien fue aceptado con facilidad y rapidez, también fue motivo de diversas interpretaciones.

Así, Barraclough opina que los años transcurridos entre 1890 y 1960 representan un auténtico proceso de transición entre las Épocas Moderna y Contemporánea. El estudio de la Historia Contemporánea exige así nuevas perspectivas y una nueva escala de valores desde 1960, perteneciendo los acontecimientos posteriores a una nueva fase de la Historia, que es ya plenamente la Edad Contemporánea. Para este autor, la Historia Contemporánea *sensu stricto* comienza en 1960, siendo esta nueva época actual “el resultado de unos cambios básicos en la estructura de las sociedades nacionales e internacionales y en el equilibrio de las fuerzas mundiales” (Barraclough y Kellett, 1964).

Entre la Revolución francesa (1789) y nuestros días, la humanidad experimenta una transición demográfica importante. Con ello aumenta progresivamente el nivel de vida pero también se viven grandes desigualdades. Además, según algunos investigadores, es a partir de entonces cuando podría considerarse el comienzo de una nueva etapa geológica tras el Holoceno, denominada por algunos como Antropoceno, en la que el hombre se ha convertido en el principal agente geológico, en el factor

dominante de la geología (Crutzen y Stoermer, 2000). De hecho, un enorme porcentaje de todo el crecimiento de plantas, por ejemplo, tiene actualmente lugar en sistemas dirigidos o fuertemente influenciados por la acción humana. Lo mismo ocurre con la biomasa de todos los seres vivos, que es prácticamente originada por el hombre o por sus animales domésticos. Y más de tres cuartas partes de la superficie terrestre libre de hielo ya no están en su estado original, sino en forma de paisajes originados directa o indirectamente por el hombre.

Con el inicio de la revolución industrial emerge una nueva sociedad de clases en la que la burguesía domina a la clase obrera. La sociedad se enfrenta con cambios políticos de envergadura, nacionalismos, totalitarismos y grandes guerras, que consiguen cambiar el mapa político con inusitada rapidez. Por otro lado, el arte, la ciencia y la cultura presentan un gran momento de creatividad.

Gracias a la corriente de la Ilustración (*Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers*), el antiguo Régimen, basado en la tradición, se transformó en el Estado liberal basado en la razón (Diderot y d'Alembert, 1751). Pero este cambio fue solo superficial, pues a pesar de lo espectacular de las revoluciones, el nuevo Régimen fue dirigido por una clase dirigente que incluyó a la vieja aristocracia y a la nueva burguesía, responsables de la acumulación del capital. (García de Cortázar, 1981)

Tras la primavera de los pueblos (revolución de 1848) y el período de unificación alemana e italiana (1848-1871), aparecen la caída de los grandes imperios y el surgimiento de conflictos e independencias.

Con el fin de la Gran Guerra de 1914, surge la clase media y el desarrollo del llamado estado del bienestar, concesión al movimiento obrero. El capitalismo fue duramente atacado por el marxismo y el anarquismo, aunque con limitado éxito (Artola y Pérez Ledesma, 2005).

Tras la crisis económica de 1929 el Keynesianismo fue el nuevo enfoque para intentar mejorar la situación económica. La democracia liberal fue sometida durante la postguerra al doble desafío de los totalitarismos (fascista y estalinista), en particular por

el expansionismo del nacionalsocialismo en Alemania, antesala de la Segunda Guerra Mundial.

Según Laín Entralgo, tras la Primera Guerra Mundial, comienza para el hombre el presente histórico, en el rigor de los términos, “actualidad”. Este concepto se basa en el análisis de las diversas actividades humanas, en particular las científicas o artísticas, que cambian a partir de 1918. Así, la medicina y la investigación científica se transforman a partir de entonces, con la definitiva conquista de su carácter técnico (Figura 3) (Laín Entralgo, 1973).

Aquí cabe apuntar que diversos autores han definido otros momentos de arranque para la periodización de la denominada época actual, y como ejemplo podemos nombrar a Pierre Chaunu o Jean-Pierre Azéma, que la fijan en el año 1945 (Chaunu, 1974; Jean-Pierre, 1993).

En particular, es en torno a 1945 el año a partir del que las investigaciones sobre la morfología del vítreo humano se incrementan rápidamente, gracias a observaciones *in vivo* mediante la lámpara de hendidura con lentes de exploración vitreorretiniana, la mejora de la microscopía y la aparición de nuevas técnicas de laboratorio que obvian los artefactos químicos de fijación.

Tras el final de la Segunda Guerra Mundial (1945), nace una nueva situación, la política de bloques entre Estados Unidos y la Unión Soviética, así como el advenimiento de la Unión Europea. La caída del bloque comunista ha dado paso al mundo actual del siglo XXI, en el que la globalización y la crisis identitaria desafían a las fuerzas estatutarias tradicionales. Particularmente el pacifismo, el ecologismo, el nacionalismo o el consumismo han surgido como una compleja mezcla que puede considerarse sinónimo de la sociedad Contemporánea. (Hobsbawm, 1994)

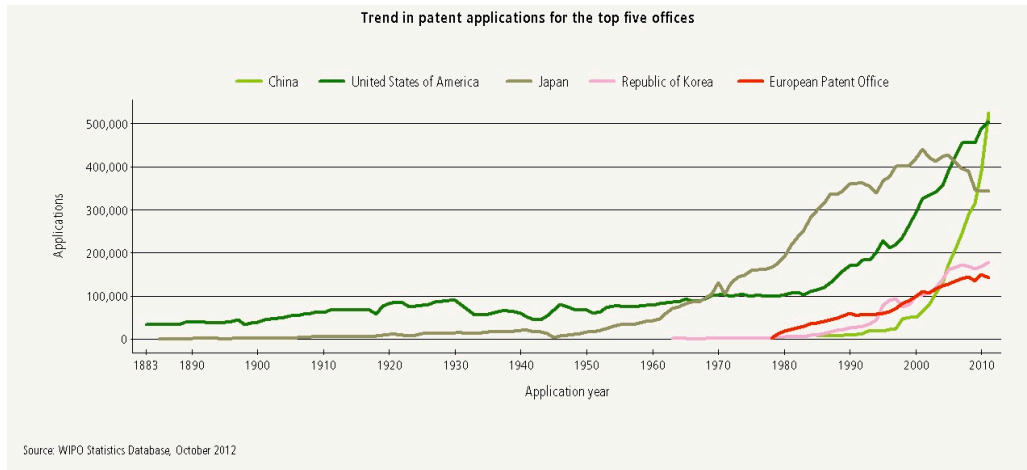


Figura 3. Número de patentes mundiales desde 1880. Tomado de la World Intellectual Property Organization (WIPO)

1.3. CONCEPTOS ACTUALES SOBRE EL CUERPO VÍTREO

1.3.1. El cuerpo vítreo

Creemos que es buena idea ofrecer un bosquejo del estado actual de los conocimientos acerca de la morfología del cuerpo vítreo humano, antes de desarrollar las aportaciones históricas —acertadas o no—, y con ello, realizar una vista panorámica y un estudio crítico.

El término humor procede del latín *hūmor(em)*, que comenzó a usarse en medicina antigua y medieval con el significado de líquido orgánico. Desde entonces, ha quedado fosilizado en algunas expresiones, como “humor vítreo”. Un segundo significado es “estado afectivo que se mantiene por algún tiempo”.

Clásicamente el término humor es “líquido”, “fluido”; su uso en medicina viene dado en gran medida por usarse para traducir del griego *khymós χυμός* con el que guarda un parecido casual.

Procedente de la escuela Pitagórica, Empédocles de Agrigento en Sicilia (c. 500-430 aC) desarrolla la teoría de los cuatro humores. Según Hipócrates y su naturaleza del hombre, vemos que hay un vínculo entre los clásicos cuatro elementos que entraban en la composición de todo lo que existe en la naturaleza —a saber, tierra, aire, agua y fuego—; y los cuatro humores —*khymoi χυμοί*— o líquidos corporales, que son la sangre (domina el aire), la flema o *pituíta* (domina el agua), la bilis amarilla (domina el fuego) y la bilis negra (domina la tierra). Por eso, en latín medieval *hūmor(em)* significaba “estado afectivo” (Hipócrates y Gual, 2003).

Respecto a la palabra vítreo —*vitreous humour* en Reino Unido; *vitreous humor* en Estados Unidos—, procede del latín “*uitr(um)*”, significa “vidrio”; el valor anatómico sólo aparece en latín medieval, gracias a la influencia del griego *hyalōdēs khymós* —*ύαλωδής χυμός*—, que los médicos griegos sólo usaban para el líquido procedente de determinadas cavidades inflamadas.

El cuerpo vítreo (*corpus vitreum, lat.*) humano adulto, en un ojo emetrópico, es una sustancia diáfana, que ocupa la cavidad o cámara vítrea (*camera vitrea, lat.*), entre el cristalino y la retina.

Presenta una longitud axial de cerca de 16.5 mm, un peso de aproximadamente 4 gramos, un volumen de casi 4 ml, y representa aproximadamente un 80% del volumen del ojo. Prácticamente es agua (99%). Su poder refringente es de 1.339 (Charles L. Schepens y Neetens, 1987).

En condiciones normales, modula el crecimiento del ojo y se relaciona con varias enfermedades oculares. El cuerpo vítreo humano presenta un crecimiento notorio durante la infancia. Como bien sabemos, el vítreo tiene varias funciones (de desarrollo, óptica, acomodativa, mecánica y metabólica).

El cuerpo vítreo es esencialmente agua y contiene trazas, en concreto albúmina, cloruro de sodio y substancia soluble en agua (Tabla 1) (Adler, Kaufman, Levin, y Alm, 2011).

El cuerpo vítreo se puede dividir en *cortex (cortex, lat)* vítreo o membrana hialoidea (*membrana vitrea, lat*), que es una mera condensación de fibras en la superficie del cuerpo vítreo; y en el estroma del cuerpo vítreo (*stroma vitreum, lat*), o vítreo medular, en que las fibras se organizan en forma de red. El estroma vítreo está inmerso en el humor vítreo (Feneis, 2000).

El *cortex* vítreo o corteza presenta una estructura mas fibrilar, y aunque es sólo un 2% del volumen total del cuerpo vítreo humano, es su centro metabólico, y contiene los hialocitos. También se han descubierto fibrocitos en el *cortex* vítreo.

Por otro lado, el vítreo medular es una región aparentemente libre de células, que contiene principalmente colágeno y ácido hialurónico —hialuronano— mezclados, y que presentan un estado gel o líquido, conforme a la edad, refracción y condición del ojo (Stewart Duke-Elder y Jay, 1969).

El vítreo contiene ácido hialurónico en cantidad suficiente para alcanzar su consistencia gelatinosa. La parte no gelatinosa, es decir, fluida, se denomina humor vítreo, (*humor vitreous, lat*), y su contenido está esencialmente formado por

mucopolisacáridos. En la infancia, el cuerpo vítreo presenta una apariencia membranosa. Con el paso de los años, empieza a fluidificarse (Figuras 4, 5, y 6) (Adler et al., 2011).

Inorganic substances						
	Sodium	Potassium	Calcium	Magnesium	Chloride	Phosphate
Vitreous	134	9.5	5.4*	2.3*	105	2
Plasma	143	5.6	9.9*	2.2*	97	0.4
Organic substances						
	Ascorbate	Glucose	Lactate			
Vitreous	0.46	3.0	12.0			
Plasma	0.04	5.7	10.3			

Tabla 1. Concentración de varias sustancias en el vítreo y en el plasma de conejos, expresado en mmol/kg H₂O (KINSEY, 1967)

* En vítreos y plasma humanos (McNeil, Gardner, & Stables, 1999)

** En vítreos y plasma de cerdos (Andersen, 1991)

Tomado de Adler. (Adler et al., 2011)

El cuerpo vítreo humano tiene en el adulto una depresión anterior, justo detrás del cristalino, la llamada fosa hialoidea, patelar (*fossa patellaris, lat.*) o lenticular (*fossa hyaloidea, lat*) (Charles L. Schepens y Neetens, 1987).

En la *fossa patellaris* se ha demostrado la existencia de un espacio de base circular, el espacio postlenticular de Berger (o de Erggelet), rodeado por un ligamento anular conocido como el ligamento hialoideocapsular de Wieger (J Sebag y Yee, 1998).

El ligamento de Wieger tiene un tamaño de 8 a 9 mm de diámetro y 1 a 2 mm de anchura, y representa una firme adhesión entre el cuerpo vítreo humano y la cápsula del cristalino (Figuras 7 y 10).

La línea de Egger es la estructura interna de la adhesión de dicho ligamento hialoideocapsular. Delinea el espacio de Berger o Erggelet (Figura 8).

El espacio de Berger se continúa posteriormente con un espacio tubular denominado canal de Cloquet o conducto de Stilling (*canalis hyaloideus*), que recorre

de delante atrás el cuerpo vítreo y de forma ondulada, hasta alcanzar una región justo delante del disco óptico, llamada área de Martegiani (Figuras 9 y 10).

Las paredes del canal de Cloquet representan el remanente de la lámina basal de la pared de la arteria hialoidea. El canal de Cloquet es un tubo que descansa por debajo del plano que pasa por el meridiano horizontal del ojo y tiene una forma de “s” itálica con su mayor depresión en el centro del recorrido (J Sebag y Yee, 1998).

Anteriormente el canal tiene 1 a 2 mm de diámetro, que se amplia a 4-5 mm en la región de la fosa patelar (S. Duke-Elder, 1961; Stewart Duke-Elder y Jay, 1969; W. S. Duke-Elder, Robertson, y Davson, 1935).

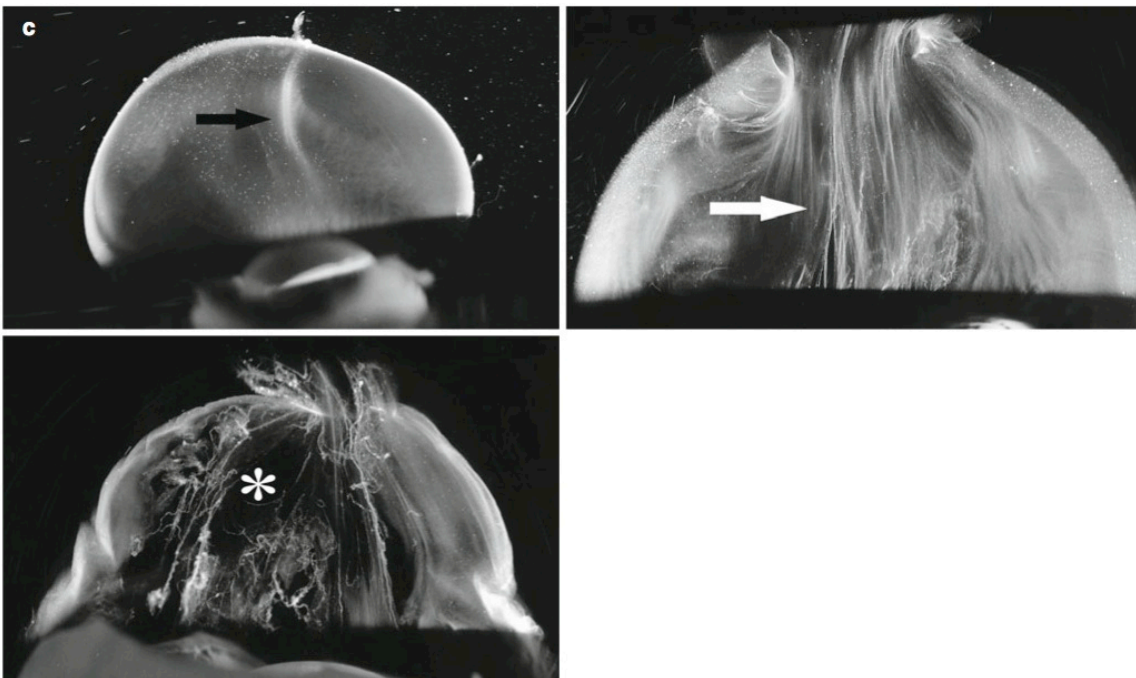


Figura 4. Ciclo vital del cuerpo vítreo: Imagen de **arriba a la izquierda**, muestra el gel vítreo homogéneo de un feto humano de 33 semanas de edad gestacional. La única estructura de dispersión de luz es el remanente de la arteria hialoidea (flecha negra). La **imagen de arriba a la derecha** muestra la formación de fibras en el vítreo central (flecha blanca) en un sujeto de 59 años de edad. La **imagen inferior izquierda** muestra la degeneración extensa de la estructura de gel en un ser humano de 88 años de edad con la agregación densa fibrosa y la licuefacción de gel adyacente, a veces formando lagunas (asterisco). Tomado de Sebag (J Sebag, 1987)

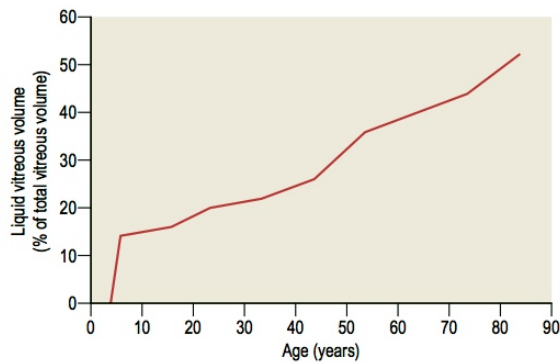


Figura 5. En la infancia, el cuerpo vítreo presenta una apariencia membranosa. Con el paso de los años, empieza a fluidificarse. Tomado de Adler. (Adler et al., 2011)

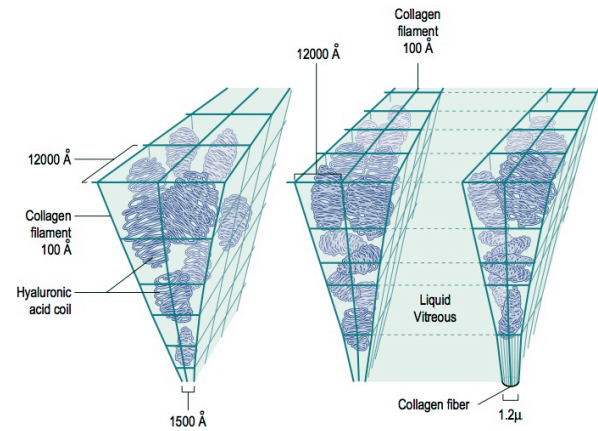


Figura 6. Fenómeno de fluidificación del vítreo. A la izquierda, distribución normal aleatoria de las estructuras del vítreo. A la derecha, la formación del baño líquido y el colapso parcial del vítreo. Tomado de Davson (Davson, 1984)

El canal de Cloquet es un espacio libre de fibrillas de colágeno y en cuyas paredes se aprecian vainas multifenestradas. Tras la regresión de la arteria hialoidea (*A. hyaloidea*, lat) presente en el desarrollo, se producen profundos cambios en la estructura del ojo. En concreto, la porción distal de la arteria hialoidea desaparece dejando vestigios anatómicos como el canal hialoideo de Cloquet, o patológicos como el punto de Mittendorf o la papila de Bergmeister. La porción proximal persiste como la arteria central de la retina (Völcker y Naumann, 1986).

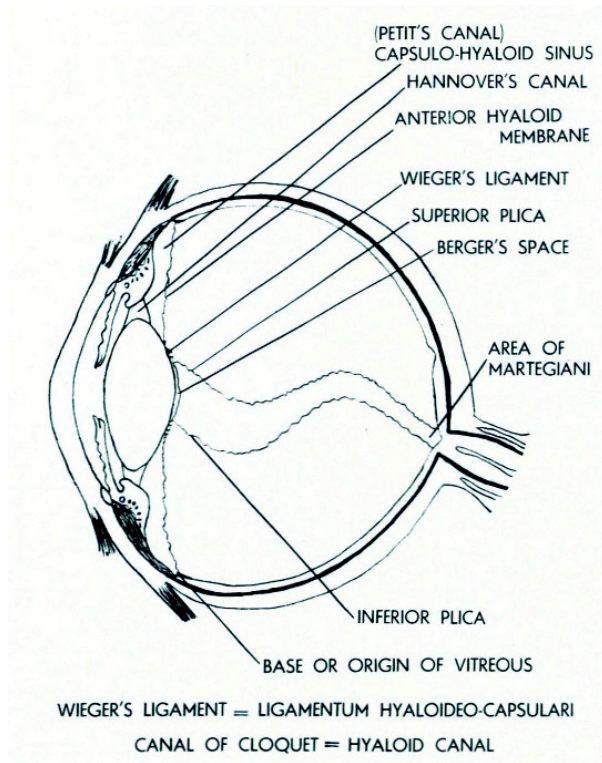


Figura 7. Descripción de las principales estructuras visibles en el cuerpo vítreo humano. Tomado de Abel (Abel, 1966)

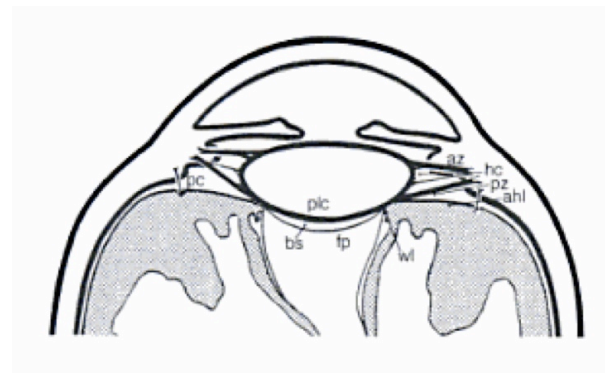


Figura 8. Gráfico que describe la región vítrea anterior. El canal de Hannover (hc) está limitado por las fibras zonulares anteriores (az) y posteriores (pz). El canal de Petit (pc) está limitado por la pars plicata, la zonula posterior y la lámina hialoidea anterior (ahl). El espacio capilar de Berger (bs) está limitado por la cápsula posterior del cristalino (plc), el ligamento de Wieger (wl) y la lámina hialoidea anterior que conforma la fosa patellaris (fp). Tomado de Jongebloed (Jongebloed & Worst, 1987)

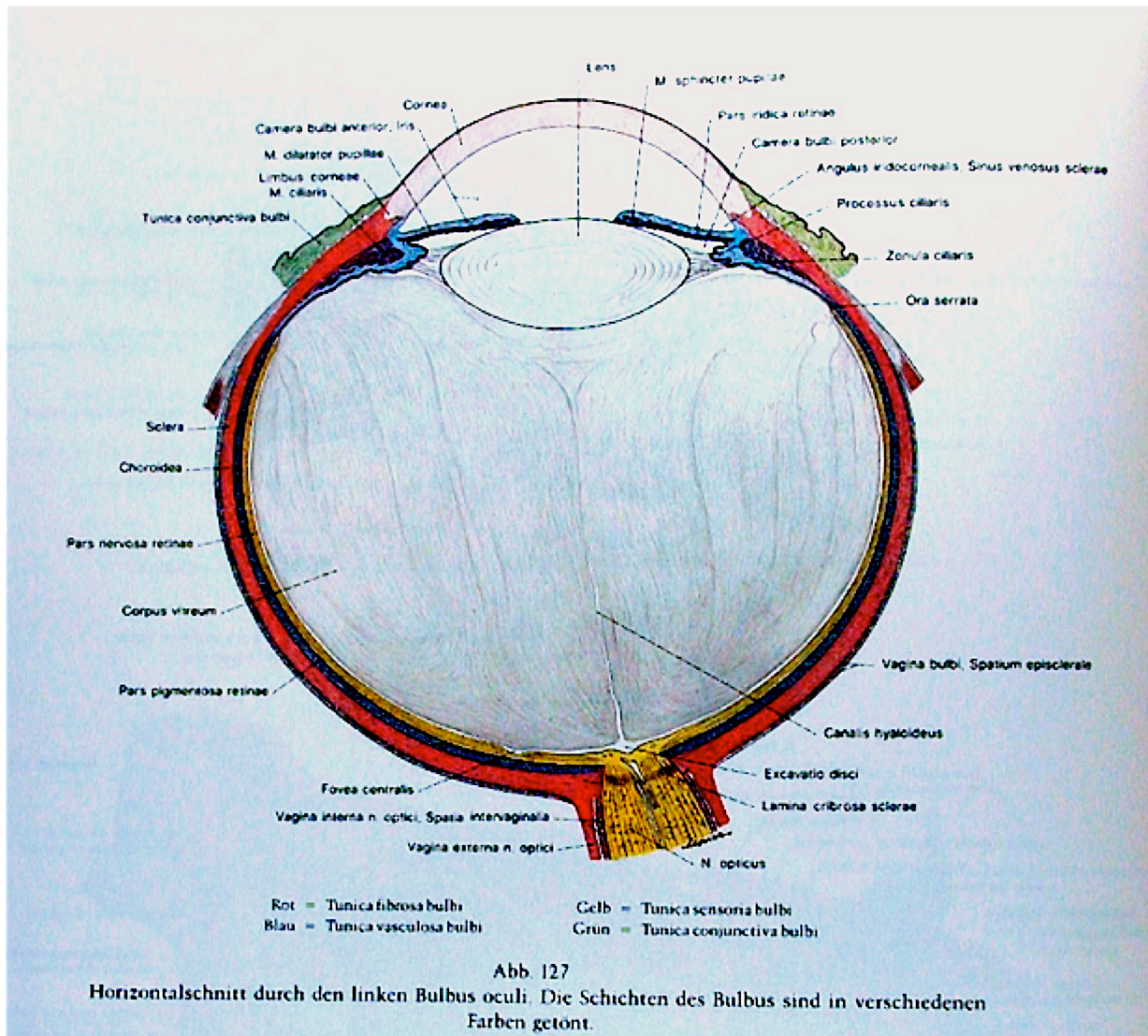


Figura 9. Corte transversal de globo ocular humano. Son evidentes las fibras o lamelas vítreas. Tomado de Ferner (Ferner & Pernkopf, 1963)

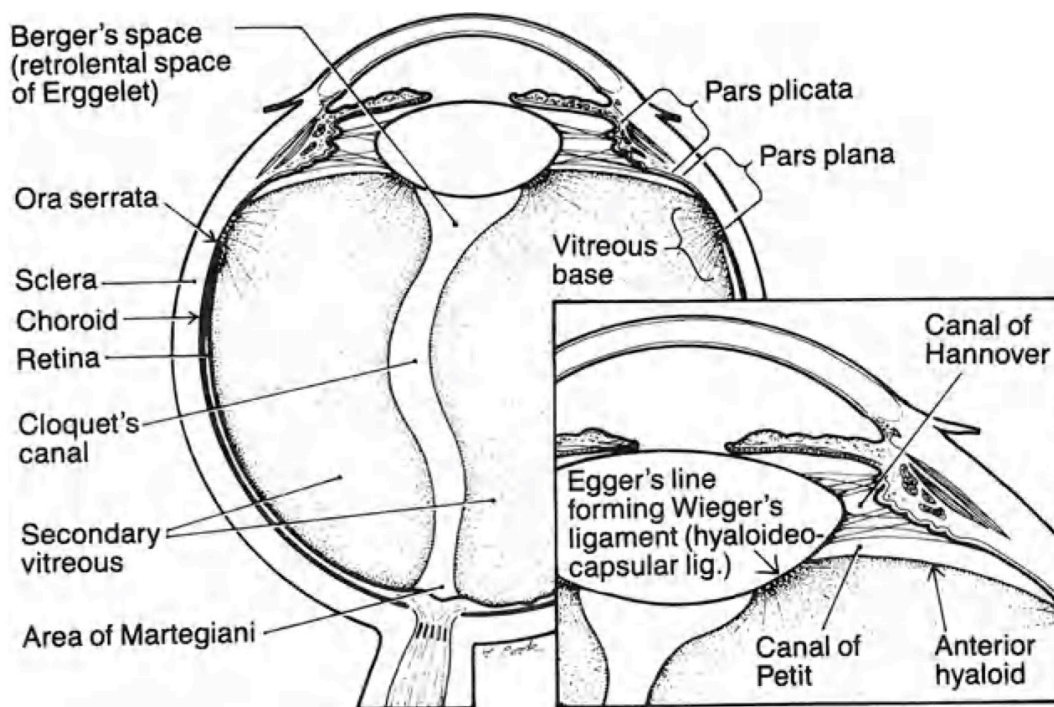


Figura 10. Principales puntos anatómicos del cuerpo vítreo y áreas adyacentes. Tomado de Schepens (Charles L. Schepens & Neetens, 1987)

1.3.2. La base vítrea

La base vítrea es una zona tridimensional en forma similar a un anillo. Centrada en la *ora serrata*, se introduce varios milímetros en el cuerpo vítreo (Charles L. Schepens y Neetens, 1987).

Se extiende parietalmente entre 1.5 y 2 mm anteriormente a la *ora serrata*; posteriormente llega a 1.8 mm (temporalmente) y hasta 3.0 mm (nasalmente). Estos límites posteriores son irregulares, dentados, varían con la edad y posiblemente, con la raza. En esta zona el vítreo es más adherente a la retina y *pars plana* (Figura 11) (E. A. Balazs, 1973).

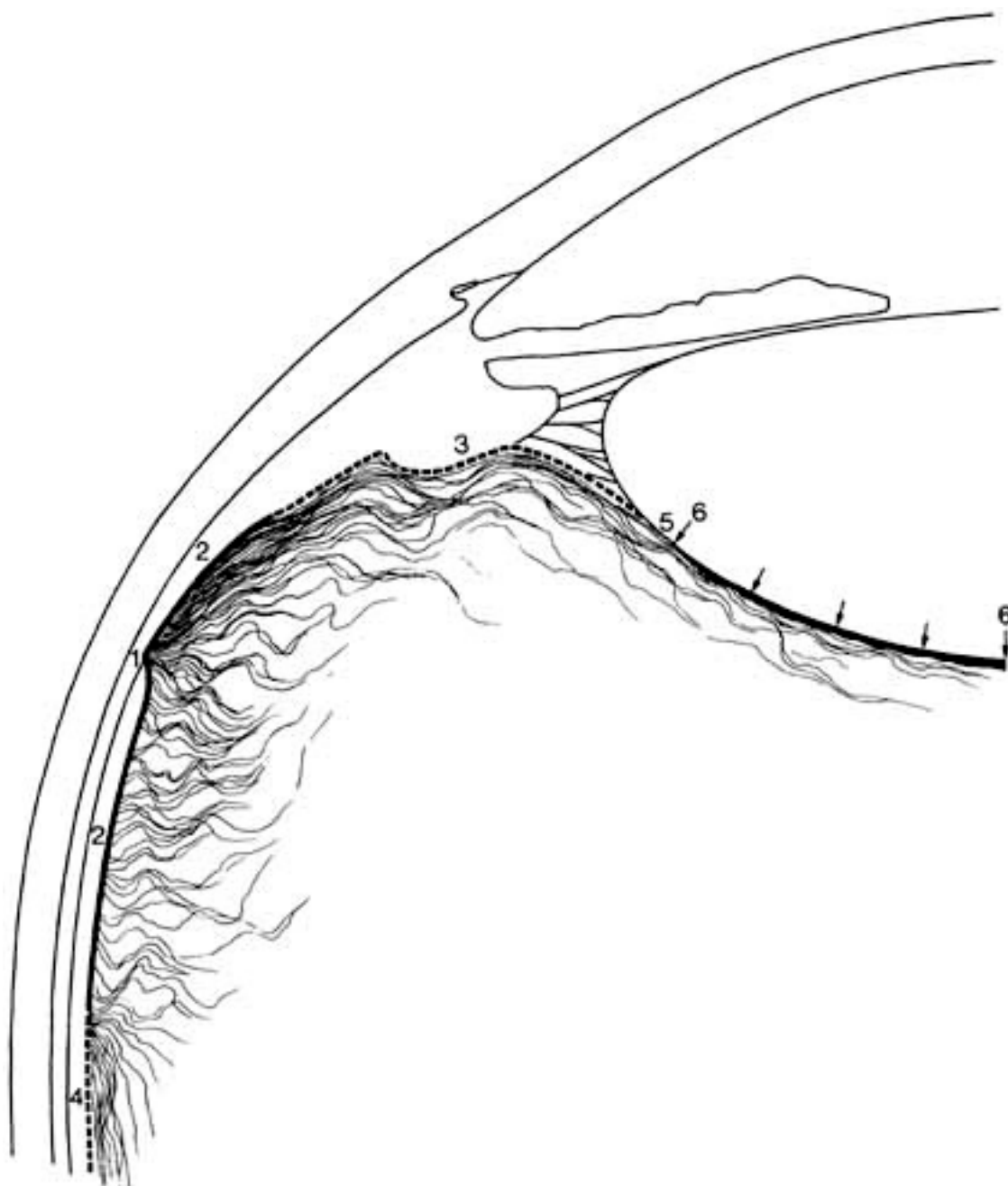


Figura 11. Relaciones del vítreo en la región anterior del ojo. La ora serrata (1) es la terminación de la retina. La base del vítreo (2) se extiende hacia delante alrededor de 2 mm sobre el cuerpo ciliar y posteriormente unos 4 mm sobre la retina periférica. El colágeno en esta región está orientado en un ángulo recto a la superficie del cuerpo ciliar y retina, pero sobre la pars plana es más paralela a la superficie interna del cuerpo ciliar. La lámina hialoidea posterior (4) es continua con la retina, mientras que la hialoides anterior (3) lo hace con la zonula y el cristalino. El ligamento pectinatum de Wieger se observa marcado con el número 5, y el espacio postlenticular de Berger es el espacio virtual marcado con flechas (6). Tomado de Tasman (Tasman & Jaeger, 2007)

En la base vítrea, las fibras de colágeno son numerosas, se insertan perpendicularmente a la retina y *pars plana*, y se observa una mayor concentración de fibras tras la *ora serrata* (Figuras 12 y 13) (Gärtner, 1971).

Células similares a fibroblastos se concentran en la región preoral y células similares a macrófagos en la retrooral de la base del vítreo (Gärtner, 1971; Gartner, 1966, 1975).

Dentro del cuerpo vítreo humano adulto, se pueden demostrar fibras continuas en dirección anteroposterior, que están ancladas a la base vítrea, por delante y por detrás de la *ora serrata*. Las más cercanas al *cortex* vítreo tienen una disposición espacial circunferencial que sigue a la curvatura del *cortex*, mientras que las más cercanas al canal de Cloquet presentan una configuración paralela a este canal, con lo que se ondulan de la misma forma (Figura 14) (Gartner, 1972; Scott, 1974; J. Sebag, 1987a; J. Sebag y Balazs, 1985; Sigelman, 1980).

Estas fibras realmente son paquetes de fibrillas de colágeno organizadas en capas paralelas y libres de moléculas de hialuronano (ácido hialurónico), que se concentran alrededor de estas fibras y rellenan áreas ópticamente casi vacías. Como estas fibras comienzan a ser prominentes con el paso de los años, se cree que es la degradación del envejecimiento la que crea una segregación entre el colágeno y el ácido hialurónico, y las fibrillas de colágeno se agregan y se hacen evidentes como fibras ópticamente visibles, y el ácido hialurónico las rodea en áreas ópticamente invisibles (Gärtner, 1971; Michael J Hogan, 1963; Le Goff y Bishop, 2008; Rhodes, 1985; Sigelman, 1980).

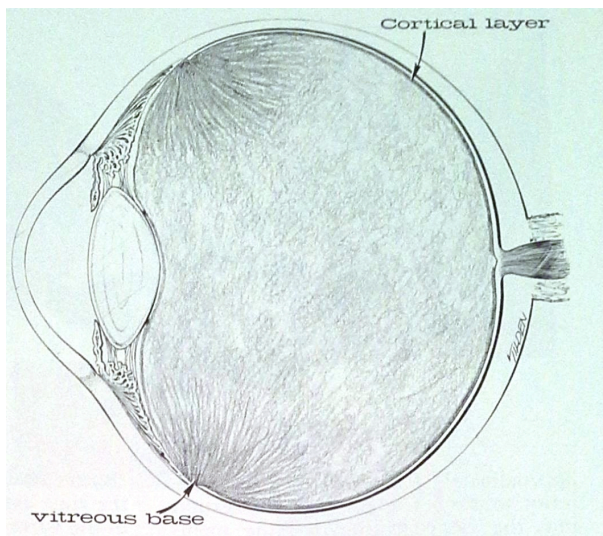


Figura 12. La base vítrea. Se pueden observar las fibras vítreas que en ella se fijan. Tomado de Schepens (Charles L Schepens et al., 2000)

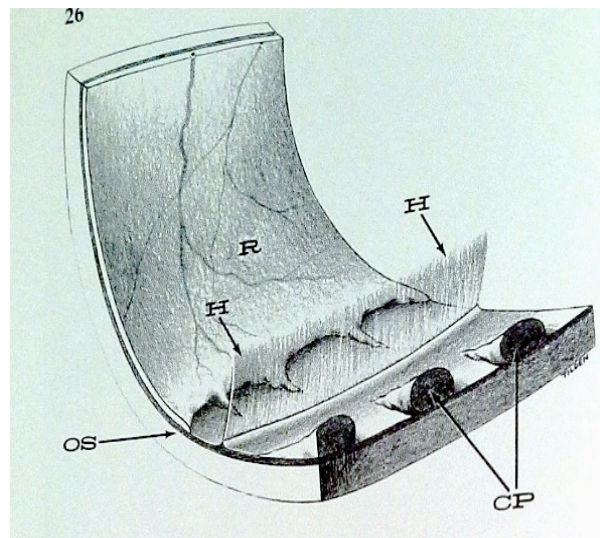


Figura 13. La base vítrea con mayor detalle. Tomado de Schepens (Charles L Schepens et al., 2000)

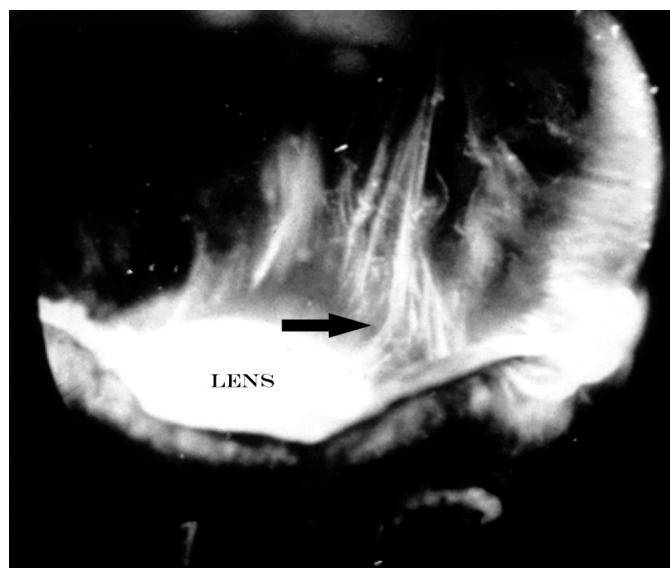


Figura 14. Vítreo periférico y anterior de un ojo en un hombre de 57 años de edad. La flecha negra indica fibras que cursan anteroposteriormente y que se insertan en la base del vítreo. Tomado de Sebag (J Sebag)

1.3.3. *Cortex* vítreo

El *cortex* del cuerpo vítreo humano, es una capa más densa del cuerpo vítreo humano, que se divide —en relación con la base vítrea—, en *cortex* vítreo anterior y posterior. No existe *cortex* vítreo sobre el disco óptico y es muy fino sobre la mácula. El vítreo tiene uniones más fuertes en la base vítrea, el borde del disco óptico, en el anillo de adhesión vitreomacular —de 4 mm de diámetro— y en los vasos retinianos superficiales (R. Y. Foos, 1975; H. M. Freeman, 1968; Gartner, 1965a, 1965b; Pau, 1969a, 1969b; Rhodes, 1983b; J. Sebag y Balazs, 1989).

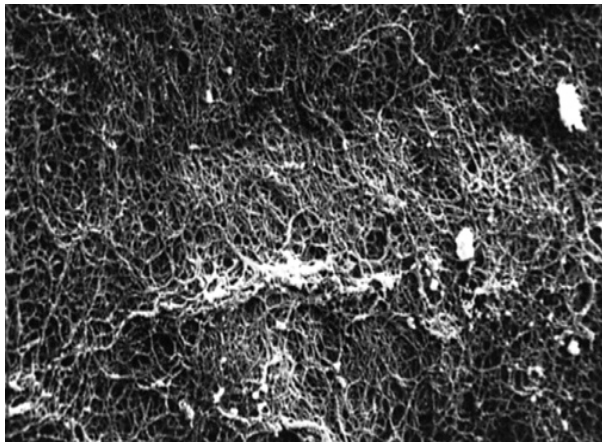


Figura 15. Ultraestructura del cortex vítreo humano. Microscopía electrónica de barrido que muestra el empaquetamiento denso de fibrillas de colágeno en la corteza vítrea. Hay cierta distorsión por la deshidratación (x3750). Tomado de Adler (Adler et al., 2011)

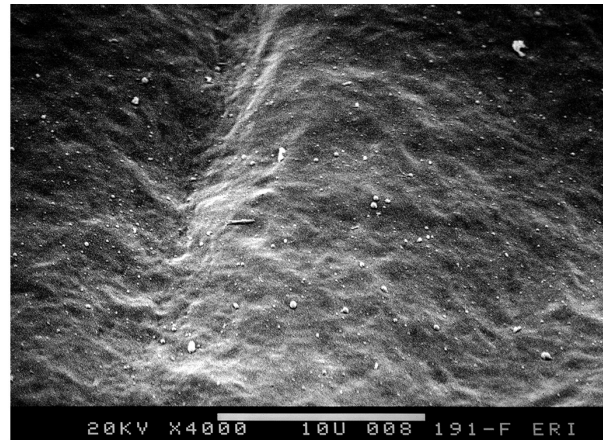


Figura 16. Microscopía electrónica de barrido de la cara vítrea de la membrana limitante interna de la retina humana, en un adulto humano. La superficie es casi lisa. (barra de aumento = 10 micras). Tomado de Sebag (J Sebag)

Muchos investigadores han estudiado a fondo el *cortex* vítreo humano y han aportado una comprensión profunda de su morfología, como iremos observando a lo largo de esta disertación (Akiba, Kado, Kakehashi, y Trempe, 1991; Hansson, 1969; Jongebloed, Humalda, y Worst, 1986; Kharlap, Shegoleva, et al., 2012; Kishi, Demaria,

y Yamazaki, 1985; Lerche y Wulle, 1968; A. G. Matoltsy, Gross, y Grignolo, 1951; Munteanu, 1981; Triviño, Ramírez, Salazar, Ramírez, y García-Sánchez, 1996).

El *cortex* vítreo anterior comienza aproximadamente 1.5 mm por delante de la *ora serrata*. Se compone de una parte epiciliar y otra retrolental. La porción epiciliar delimita el espacio prevítreo. Este cortex, denominado cara hialoidea anterior, o hialoides anterior, es una condensación de capas de fibras paralelas de colágeno semejantes a lamelas. Estas fibras de colágeno se pierden tanto en el cuerpo vítreo como en la cámara posterior (Figura 15).

El *cortex* vítreo posterior es realmente un acúmulo algo apretado de fibras de colágeno tipo II que se disponen tangencialmente a la retina, de unos 110 μm de espesor, sin conexiones directas con la retina adyacente; sin embargo, presenta adherencias bioquímicas (moléculas de matriz extracelular) con la lámina limitante interna de la retina, formada realmente por la lámina basal de las células de Müller (Figura 16).

El *cortex* vítreo anterior y posterior está relacionado con el cristalino, el cuerpo ciliar y la retina no mediante conexiones directas, sino a través de adherencias bioquímicas en forma de moléculas de matriz extracelular (Faulborn y Bowald, 1982; H. M. Freeman, 1968; Pau, 1969a, 1969b; Rhodes, 1983a).

Así, el complejo interfacial es un *continuum* formado por el *cortex* vítreo y las láminas basales de las células de superficie del cristalino, cuerpo ciliar y retina. Dicho complejo interfacial se basa en anclajes firmes entre las células y sus láminas basales, por un lado, y adherencia bioquímica de las fibras de colágeno del *cortex* vítreo a las láminas basales, por otro. Existe, sin embargo, una solución de continuidad, y es el anillo vítreo cortical perilenticular retrozonular, donde no se detecta complejo interfacial alguno.

La lámina basal asociada al cuerpo vítreo humano está compuesta de colágeno tipo IV asociado a glicoproteínas (Blackstad y Vegge, 1962; Bremer, 1988; X. Li, Shi, y Fan, 2002; Nishikawa y Tamai, 1996; Pac, Synek, y Moster, 1989; J. Sebag y Balazs, 1989).

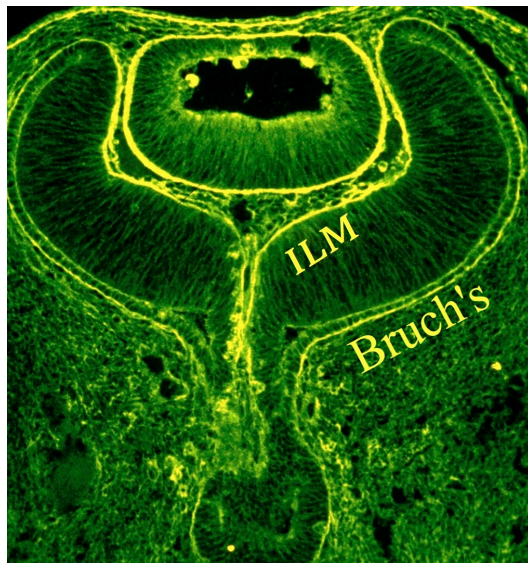


Figura 17. Inmunohistoquímica del ojo embrionario humano tras invaginación de la copa ocular, aproximadamente a las 8 semanas de gestación. La sección se tiñó con anticuerpos inmunofluorescentes contra *Agaricus bisporus* (ABA) que tiñe las membranas basales intensamente. La línea amarilla "Bruch" y la línea amarilla "ILM" (membrana limitante interna) representan la misma membrana doblada sobre el interior del ojo. Tomado de Sebag (J Sebag & Hageman, 2000)

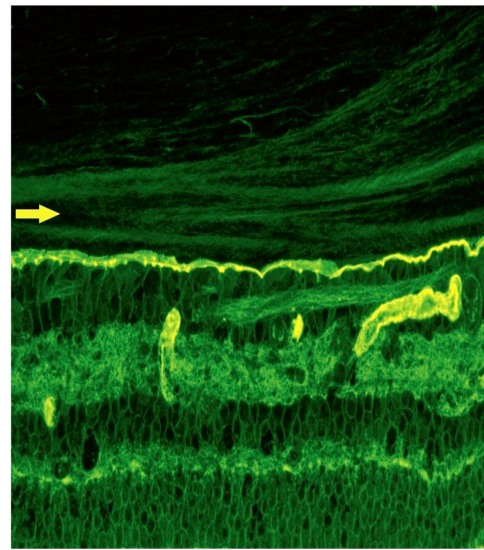


Figura 18. Organización lamelar de la corteza del vítreo posterior en el mono. La inmunohistoquímica con anticuerpos anti-lectina ABA marca de amarillo la interfaz vitreorretiniana y demuestra laminillas en la corteza del vítreo posterior (flecha), justo por encima de la membrana limitante interna de la retina. Tomado de Gupta (Gupta et al., 2011)

En la *pars plicata*, la lámina basal es una red similar a una lámina densa de 0.05-0,1 μm de espesor, con una superestructura en multicapa reticular de unas 2-6 μm , que cubre el epitelio ciliar y rellena los espacios adyacentes. En la *pars plana*, la lámina basal tiene una lámina densa verdadera.

La lámina basal posterior a la *ora serrata* es la lámina o membrana limitante interna de la retina, es decir, la membrana basal de las células de Müller de la retina (Figuras 17 y 18).

El *cortex* vítreo, a nivel ultraestructural, presenta fibrillas que se engruesan cerca de la superficie retiniana para formar parte de la región fronteriza vitreorretiniana (*vitreous border region*, VBR). Esta región incluye dos partes: el anclaje vitreocortical y la *membrana limitans interna* (Figura 19) (Steffen Heegaard, 1996).

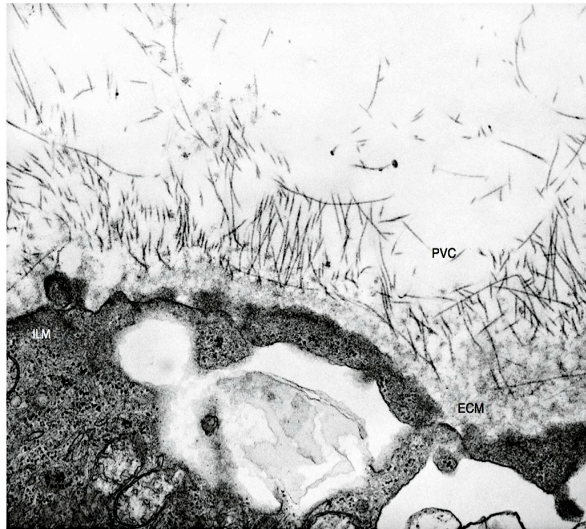


Figura 19. La región fronteriza vitreorretiniana (vitreous border region, VBR). Esta región incluye una parte de anclaje y la membrana limitans interna. Las fibrillas de colágeno vítreas están densamente empaquetadas dentro del cortex vítreo posterior, que se superpone a la membrana limitans interna de la retina. Entre estas dos estructuras hay una matriz extracelular. Tomado de Sebag (J Sebag, 1989b)

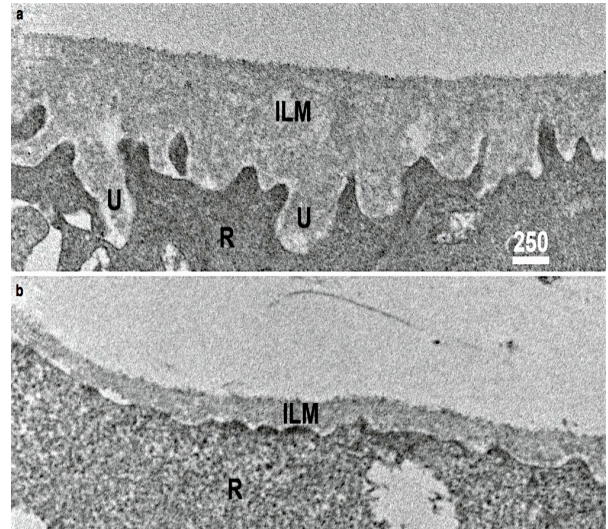


Figura 20. Variación topográfica en la membrana limitante interna (ILM) humana. (a) Microscopía electrónica de transmisión de la ILM del polo posterior de un ojo de un humano de 27 años de edad, donde se observan las "ondulaciones" (U) en la cara posterior de la ILM, que llenan las grietas entre las células de la retina subyacente. (R) células (Barra = 250 nm). (b) La microscopía electrónica de transmisión de la ILM en el fundus periférico del mismo ojo como en (a) demuestra una ILM con una superficie continua y ondulaciones mínimas. Tomado de Robert Y Foos (Robert Y Foos, 1972)

La lamina limitante interna de la retina esta formada ultraestructuralmente por tres capas: la lámina rara interna, adyacente a los pies en placa de las células de Müller, la lámina rara externa que es contigua con el *cortex* vítreo, y la lámina densa, que se encuentra entre las dos previas. Esta lámina limitante interna se compone de colágeno tipo IV esencialmente, aunque hay también fibronectina, laminina, y colágeno tipo I. El espesor de la lámina limitante interna es de 50 nm en la base vítreo, 300 nm en el ecuador y 1900 nm posteriormente, aunque en la región foveal se adelgaza hasta 10 a 20 nm (Figura 20 y 21) (Akiba et al., 1991; Hansson, 1969; Jongebloed et al., 1986;

Kharlap, Shegoleva, et al., 2012; Kishi et al., 1985; Lerche y Wulle, 1968; A. G. Matoltzy et al., 1951; Munteanu, 1981; Triviño et al., 1996).

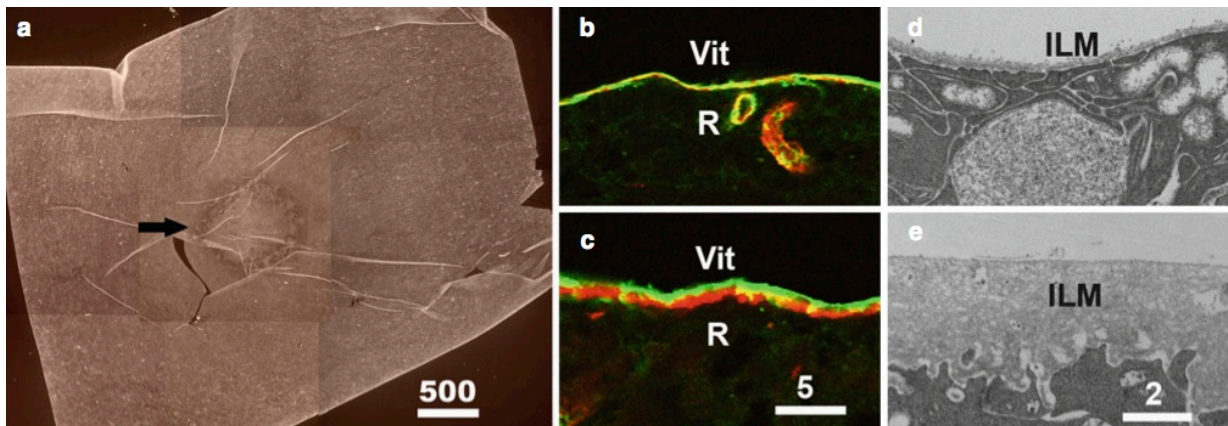


Figura 21. La membrana limitante interna (ILM) en la fóvea. (a) Montaje conjunto de la ILM de la zona foveal de la retina, con tinción para el colágeno IV. La flecha señala la región de la fóvea en el centro de la preparación. (b) Micrografía de fluorescencia con sección transversal de la retina humana a nivel foveal. La ILM es muy delgada, y las capas IV laminina (roja) y colágeno (verde) parecen fundirse. (c) En contraste, la sección a nivel de la ILM parafoveal es gruesa y las capas de laminina y colágeno IV se distinguen claramente. (d) Microscopía electrónica de transmisión de la retina humana en el centro de la fóvea, donde la ILM es de aproximadamente 100 nm. (e) El mismo espécimen con sección a nivel parafoveal, donde la ILM tiene un espesor de más de 2.000 nm (Barras: a: 500 μm; b, c: 5 μm; d, e: 2 μm). Tomado de Willi Halfter (Willi Halfter et al., 2014; Henrich et al., 2012)

En los límites del disco óptico, la membrana basal cambia, con lo que la limitante interna se acaba, para dar paso a la membrana limitante interna de Elschnig.

La membrana de Elschnig es, probablemente, la lámina basal de la astrogliá en la papila. Esta membrana presenta una imagen umbilicada, con un anillo de 50 nm de espesor y que rodea una zona central de tan sólo 20 nm de espesor, el menisco central de Kuhnt. Este menisco está formado por glucosaminoglucanos (Figura 22 y 23) (Haddad et al., 2003; S Heegaard, Jensen, y Prause, 1988; Steffen Heegaard, 1996; Michael John Hogan, Alvarado, y Weddell, 1971; Triviño et al., 1996).

Dentro del *cortex* vítreo posterior hay células variadas, pero en poca cantidad. La mayoría son hialocitos, y cerca de un 10% son células similares a fibroblastos.

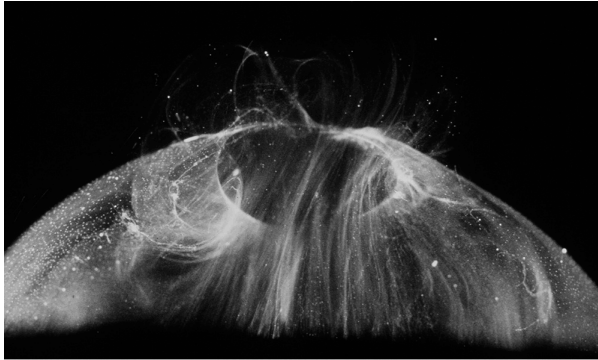


Figura 22. Vítreo posterior en el ojo izquierdo de un hombre de 59 años de edad. La región cortical del cuerpo vítreo contiene múltiples pequeños puntos que dispersan la luz intensa. Son células, usualmente mononucleares y conocidas como hialocitos. Hay un "agujero" en la corteza del vítreo posterior prepapilar a través del cual se extruye el vítreo, posiblemente artefacto de la disección. Tomado de Sebag (J. Sebag & Balazs, 1985)

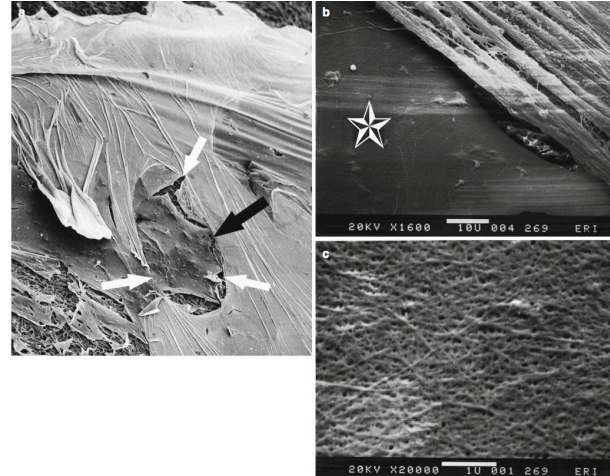


Figura 23. Interfaz vítreo-papilar humana. (a) microscopía electrónica de barrido de la membrana limitante interna humana con una estructura con forma ovalada que corresponde a la interfaz vítreo-papilar (flechas blancas). Esta zona no es un agujero, sino que es una membrana fina conocida como la membrana de Elschnig. La flecha grande negra marca la región estudiada a mayor aumento en b. (b) La interfaz de vítreo-retina en el borde del disco óptico tiene una estructura fibrosa gruesa. La estrella indica la región a mayor aumento en c. (c) la microscopía electrónica de barrido a gran aumento demuestra que el centro de la interfaz tiene un tejido delgado conocido como la membrana de Elschnig y el menisco central de Kuhnt. Tomado de Wang (Wang, Sadun, & Sebag)

Los hialocitos, dispuestos siempre a 20-50 μm de la lámina limitante interna de la retina, se concentran sobre todo en la base vítrea y el polo posterior. Los hialocitos son células con núcleo lobulado, de forma oval o fusiforme, de 10 a 15 μm de diametro, con un gran complejo de Golgi, retículos endoplásmicos rugosos y lisos, fagosomas y gránulos lisosómicos positivos para la técnica de tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS). Este hecho, junto con que estas células están más concentradas en áreas ricas en hialuronano, sugiere que estas células pueden ser las responsables de la síntesis de hialuronano. En todo caso, se ha demostrado que los hialocitos sintetizan colágeno (Figuras 24 y 25).

El vítreo fetal presenta una mayor concentración de hialocitos que el vítreo del ojo adulto. Parece ser que estas células son remanentes del vítreo primario. No está claro si los hialocitos proceden de monocitos que se originan bien en la zona de la copa óptica, la fisura fetal o de elementos sanguíneos de la *vasa hyaloidea propria*. Estas células emigran hasta el *cortex* vítreo en el quinto mes de gestación.

Tras el nacimiento, el número de hialocitos es fijo, sin aparente proliferación. Con el crecimiento del *cortex* vítreo, los hialocitos disminuyen su densidad en el espacio. No está claro si hay una reposición desde los vasos sanguíneos (E. A. Balazs, Toth, y Ozanics, 1980; Saga, Tagawa, Takeuchi, Nerome, y Matsuda, 1984; Seaman y Storm, 1965).

Además de los hialocitos y las células tipo fibroblasto, existen otras células que parecen estar en estadíos diferentes de degeneración celular.

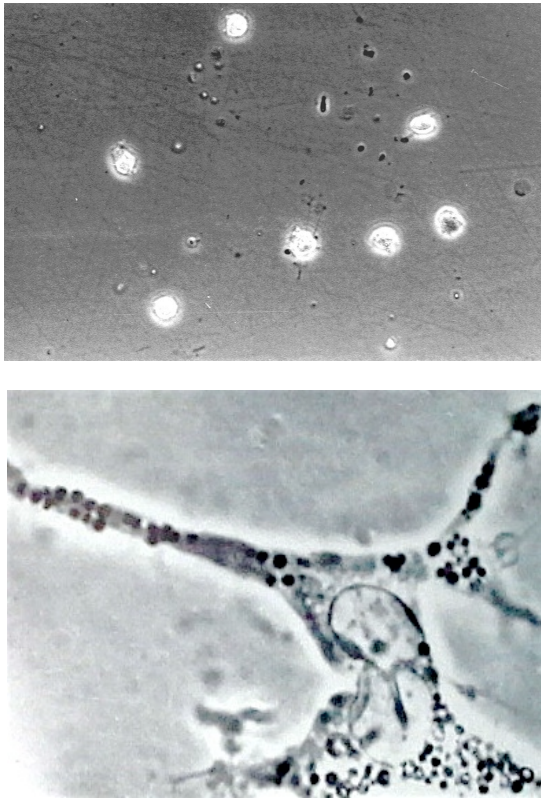


Figura 24. Hialocitos del cuerpo vítreo. **Arriba:** Microscopía de contraste de fases. Hialocitos del cortex vítreo del ojo de una niña de 11 años de edad, obtenida en la autopsia. (290 \times . Procedente del Banco de Ojos de Nueva Inglaterra). Tomado de Willi Halfter (Willi Halfter et al., 2014). **Abajo:** Microscopía de contraste de fases. Célula viva del cortex vítreo del ojo de una mujer de 77 años (1464 \times). Tomado de Szirmai (J. A. Szirmai & E. A. Balazs, 1958)

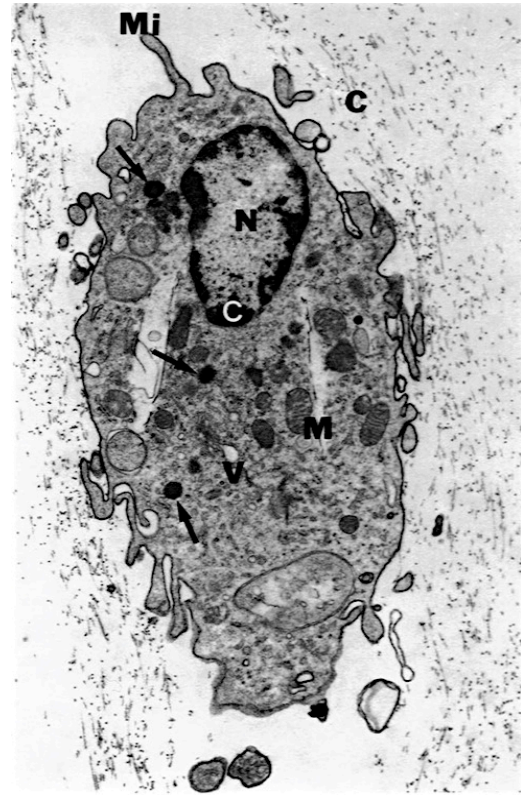


Figura 25. Ultraestructura de un hialocito humano. La red densa de colágeno (C en negro) de la corteza vítreo rodea a la célula. Hay un núcleo lobulado (N) con heterocromatina marginal (C en blanco). En el citoplasma hay mitocondrias (M), gránulos densos (flechas), vacuolas (V), y microvellosidades (Mi) (\times 1670) Tomado de Sebag (J Sebag)

1.3.4. Zonula

Las fibras zonulares (erróneamente llamadas vítreo terciario) se dividen en radiales y circunferenciales (Figura 26) (Bornfeld, Spitznas, Breipohl, y Bijvank, 1974; Michael J Hogan, 1963; Michael John Hogan et al., 1971).

Las fibras radiales se suelen dividir en el adulto sano en cinco tipos. Las dos primeras son las denominadas fibras orbiculoposterocapsulares y

orbiculoanterocapsulares, que nacen de la *ora serrata* y alcanzan la cápsula del cristalino. Las dos siguientes son las llamadas fibras cilioposterocapsulares y cilioecuatoriales, que nacen de los procesos ciliares y alcanzan la cápsula del cristalino. Por último, están las fibras ciliovítreas, que nacen de los valles de la *pars plicata* y se insertan en la lámina vítrea anterior, con lo que mantienen suspendido el vítreo anterior como un paracaídas (Bornfeld et al., 1974; Raviola, 1971; Rohen, 1979).

Las fibras circunferenciales se dividen en cintas lenticular, zonular anterior y posterior. La cinta lenticular se puede observar en la línea de inserción circular que generan las fibras radiales en la cápsula posterior del cristalino. La cinta zonular anterior aparece definida sobre la cabeza de los procesos ciliares y alcanza la lámina hialoidea anterior. La cinta zonular posterior se localiza unos 2 mm por delante de la *ora serrata* (Faulborn y Bowald, 1983a; B. P. Gloor, 1973b; Hofmann, 1978; Lutjen-Drecoll, Kaufman, Wasielewski, Ting-Li, y Croft, 2010; P. Meyer y Löffler, 2006; Pau, 1957; Propst y Leb, 1964; Slezak, 1964).

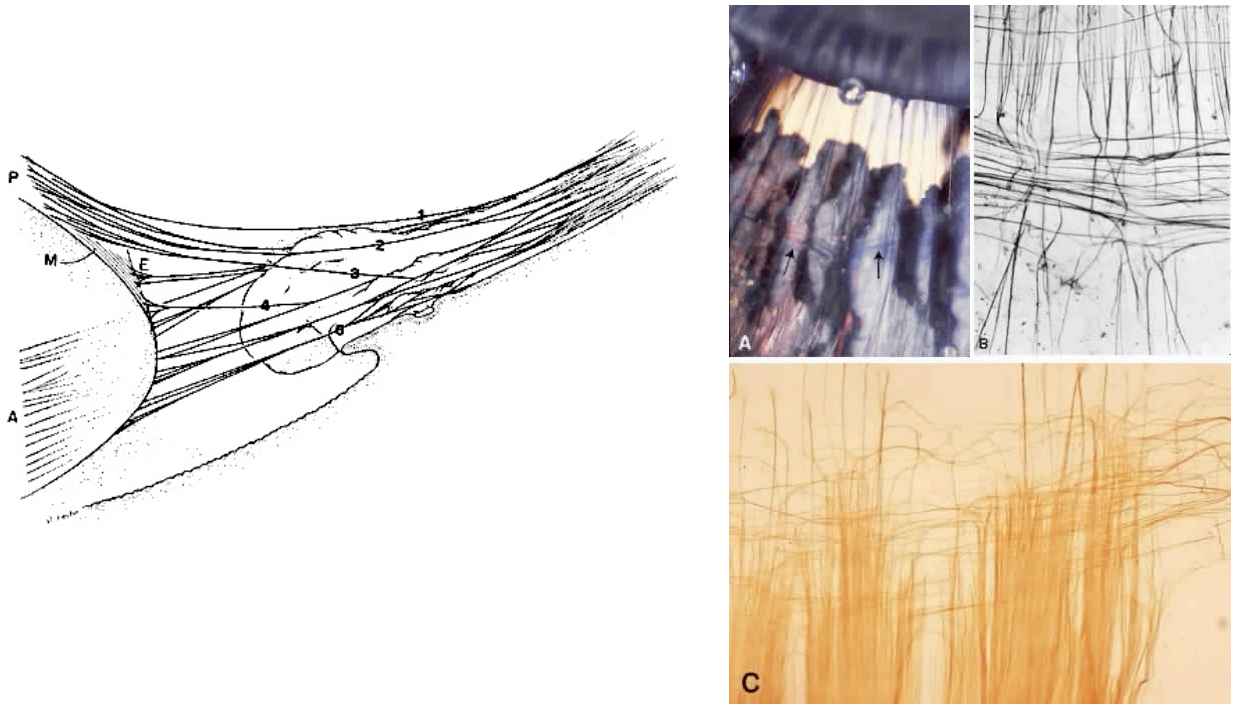


Figura 26. Estructura de la zonula. **Izquierda:** Diagrama que muestra la distribución de fibras zonulares. Casi todas nacen de la pars plana y/o los procesos ciliares y se dirigen al cristalino anterior (A), posterior (P), ecuatorial (E), y meridional (M). Las fibras zonulares posteriores incluyen fibras (1) estrechamente asociadas con la membrana hialoidea anterior, (2) adheridas a lo más alto o en los lados de las crestas ciliares, y (3) adherentes a los valles o plicae minor. Las fibras ecuatoriales (4) son divisiones de otras que nacen a los lados de los procesos, y las fibras anteriores (5) son adherentes en la región de los valles. **Derecha:** (A) Fibras zonulares circunferenciales (flechas), se extiende sobre las crestas de los procesos ciliares y están unidas a la membrana hialoidea anterior. También se observan fibras del cristalino y zonulares posteriores (hematoxilina de Gomori, $\times 15$). (B) Membrana hialoidea anterior extraída del ojo previo y expuesta en sabana. Muchas fibras zonulares circunferenciales (horizontal) y zonulares posteriores (verticales) permanecen adheridas a la membrana. (hematoxilina de Gomori, $\times 60$). (C) Membrana hialoidea anterior con fibras zonulares posteriores dirigidas a la cápsula periférica posterior del cristalino, así como cintas fibrilares lenticulares horizontales asociadas (preparación plana, inmunotinción para fibrilina-1, $\times 60$). Tomado de Tasman (Tasman & Jaeger, 2007)

1.3.5. Componentes moleculares y organización supramolecular.

Aunque está más allá de los objetivos de esta tesis un estudio pormenorizado del cuerpo vítreo humano a nivel molecular, no podemos sustraernos de este nivel de organización, que se considera una gran base científica que nos puede aportar una mejor comprensión de la anatomía del cuerpo vítreo humano (Figuras 27 a 31).

Grandes han sido los esfuerzos de muchos investigadores que han hecho realidad la comprensión de la ultraestructura, bioquímica y biofísica de los componentes moleculares del cuerpo vítreo humano (E. A. Balazs, 1973; Basu y Carre, 1964; Berman y Michaelson, 1964; P. Bishop et al., 1996; P. N. Bishop, McLeod, y Ayad, 1991; Blackstad y Vegge, 1962; Fitch, Mentzer, Mayne, y Linsenmayer, 1988; Francois, Victoria-Troncoso, y Albarran, 1970; H. M. Freeman, 1970; Kotajima et al., 2001; Nishikawa y Tamai, 1996; Osterlin y Balazs, 1968; Shigekawa, 1974a, 1974b; Swann y Constable, 1972; Swann, Constable, y Harper, 1972; Teng, 1966).

Los componentes macromoleculares más importantes del cuerpo vítreo humano son el hialuronano (ácido hialurónico) y los colágenos.

El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano en el que se repiten unidades disacáridas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. Es una estructura en hélice lineal que puede presentarse en una conformación comprimida o expandida. El peso molecular de la sal sódica de ácido hialurónico está entre 3×10^6 y 4.5×10^6 Dalton. El volumen que generan las moléculas de ácido hialurónico deshidratado es de 0.66 ml/g, mientras que hidratado, el volumen específico se dispara hasta los 2000 a 3000 ml/g (E. A. Balazs, 1973).

En el ojo humano *in vivo* la molécula está hidratada, y adopta una forma que se asemeja a una bobina abierta muy enredada. El ácido hialurónico es producido por los hialocitos, con lo que su mayor concentración es en el *cortex* vítreo, donde también los hialocitos se concentran más (Asakura, 1985).

El colágeno vítreo tiene forma de fibrillas de 7 a 28 nm de diámetro, con bandas uniformes visibles con el microscopio electrónico de transmisión. La base vítrea tiene la mayor densidad de fibrillas de colágeno, y el *cortex* anterior, la menor (J. Sebag, 1987a, 1987b, 1987c, 1993a; J. Sebag y Balazs, 1985, 1989).

Las fibrillas son una mezcla de distintos tipos de colágeno, y el más abundante es el tipo II. También el tipo V es frecuente, y recubre al colágeno II. Por otro lado, el tipo IX facilita la conexión entre el ácido hialurónico y las fibrillas circundantes (P. Bishop, 1996;

P. Bishop et al., 1996; P. N. Bishop, 2000; Bos, Holmes, Kadler, et al., 2001; Le Goff y Bishop, 2008).

La organización supramolecular del cuerpo vítreo se basa en que las moléculas de ácido hialurónico —con sus grandes dominios— separan las fibrillas de colágeno, con lo que la dispersión de luz disminuye.

Las complejas interacciones entre el ácido hialurónico y el colágeno provee al cuerpo vítreo humano de sus únicas propiedades viscoelásticas. Además, se ha propuesto un complejo organizado de tres componentes, que forman una malla prácticamente infinita que contribuye a la semirrigidez del vítreo. Los espacios entre las fibrillas de colágeno están llenos de ácido hialurónico y otros glucosaminoglucanos tales como condroitin-6-sulfato. Los glucosaminoglucanos se enlazan juntos, lo que resulta en una estructura de panal tridimensional (P. Bishop, 1996; P. Bishop et al., 1996; P. N. Bishop, 2000; P. N. Bishop, Crossman, McLeod, y Ayad, 1994; Bos, Holmes, Meadows, et al., 2001; Le Goff y Bishop, 2008).

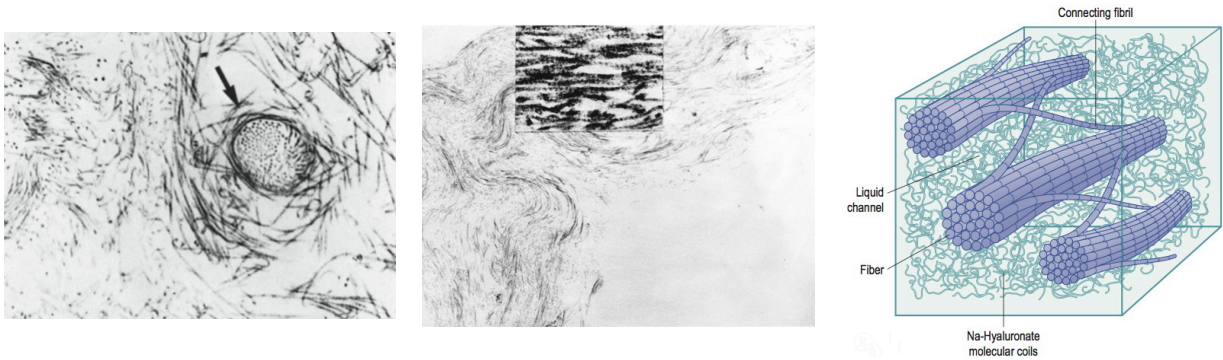


Figura 27. Ultraestructura del vítreo humano. Fibrillas de colágeno en corte transversal (**izquierda**) y longitudinal (**centro**) vistas con microscopía electrónica de transmisión tras centrifugación. **Derecha**: Esquema de la ultraestructura del vítreo. Las moléculas de ácido hialurónico llenan los espacios entre las fibrillas de colágeno. Tomado de Sebag. (J. Sebag & Balazs, 1989)

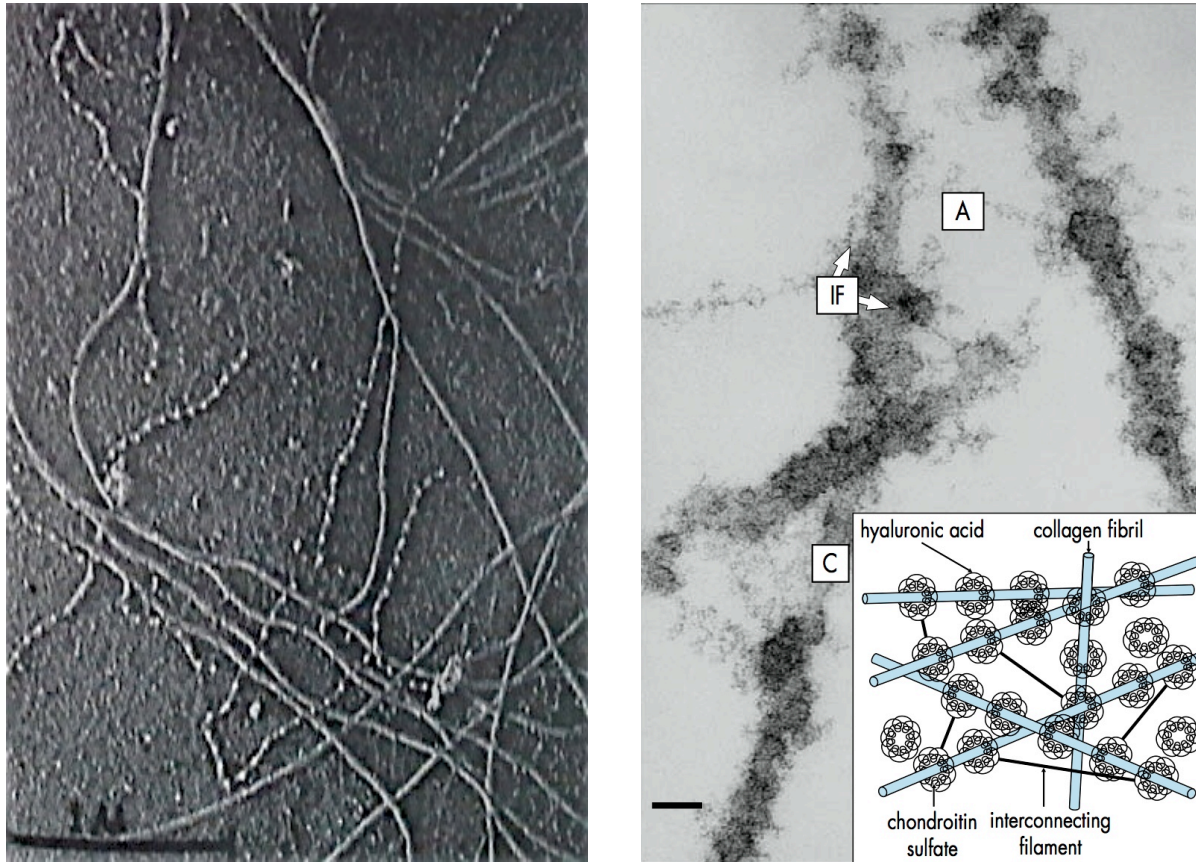


Figura 28. Microscopía electrónica del cuerpo vítreo. **Izquierda:** Fibrillas procedentes de vítreo bovino fresco (x 26.000) Tomado de Matoltsy (A. G. Matoltsy et al., 1951) **Derecha:** Interacción entre el ácido hialurónico y el colágeno en el vítreo. Muestra fijada en glutaraldehído / paraformaldehído y tinción con rojo de rutenio. Las fibrillas de colágeno (C) están recubiertas con material amorfo (A), posiblemente ácido hialurónico. Filamentos de interconexión (IF) parecen tender un puente entre las fibrillas de colágeno (x 105.000; barra = 100 nm) Tomado de Asakura (Asakura, 1985)

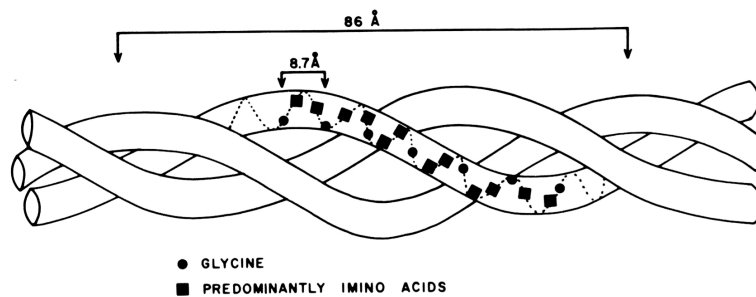


Figura 29. Diagrama que muestra la configuración de triple hélice de la molécula de colágeno. Tres cadenas alfa individuales se enrollan una alrededor de la otra siguiendo un giro dextrógiro. La configuración de triple hélice se estabiliza por enlaces de hidrógeno, entre diferentes cadenas opuestas. Tomado de Nimni (Nimni, Harkness, & Nimni, 1988)

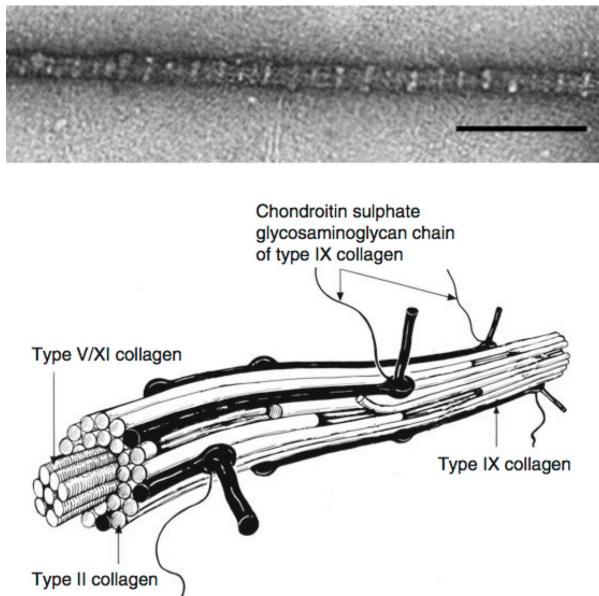


Figura 30. Componentes moleculares del vítreo. **Arriba:** Microscopía electrónica de una fibra vítreo de colágeno de origen bovino. El diametro de la fibrilla es de aproximadamente 15 nm y el patrón en banda tiene una periodicidad de 64 nm, (barra = 100 nm). Tomado de (J Sebag & Yee, 1998) **Abajo:** Esquema de una fibrilla de colágeno heterotípica formada por moléculas de colágeno tipo II, V / XI y IX. El colágeno tipo II es el predominante en las fibrillas. El colágeno de tipo IX está en la superficie de las fibrillas y tiene unido una cadena de condroitinsulfato. Tomado de Bishop (P. Bishop, 1996)

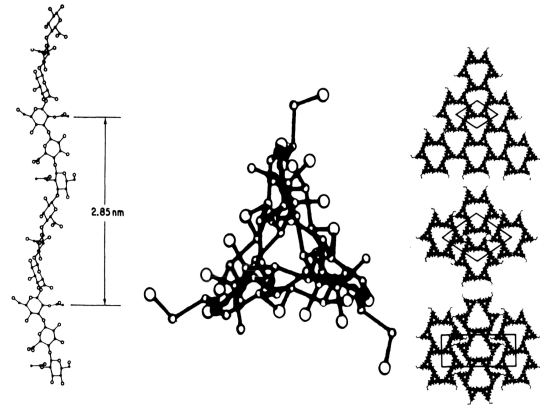


Figura 31. Molécula de ácido hialurónico. Se puede observar la triple hélice perpendicular al eje de la hélice en el dibujo de la izquierda, así como siguiendo el eje de la hélice en el centro. El dibujo de la derecha muestra las posibles disposiciones de embalaje para las moléculas de ácido hialurónico vistos a lo largo del eje de la hélice y según estudios de difracción de rayos X. Tomado de Sheehan (Sheehan, Atkins, & Nieduszynski, 1975; Swann, 1980)

1.3.6. Embriología

El desarrollo del vítreo humano se divide convenientemente en tres fases, el vítreo primario, secundario y terciario (E. A. Balazs, Toth, Jutheden, y Collins, 1965; Duke-Elder y Cooks, 1963; I. C. Mann, 1928; Pau, 1957).

Parece ser, como veremos luego, que el vítreo procede de las capas germinativas ectodérmica (ectodermos de superficie, cresta neural y neuroectodermo) y mesodérmica (Yanoff y Duker, 2013).

El vítreo primario se desarrolla entre la tercera y novena semana gestacional.

Aproximadamente a los 24 días de desarrollo (estadio de 2 a 4 mm de longitud) con el cierre del tubo neural, las fosetas ópticas se dirigen hacia el ectodermo superficial con lo que se crean dos protuberancias laterales, que se convierten en vesículas en forma de bolsa el día 25 del desarrollo (Tasman y Jaeger, 2007).

Las vesículas ópticas están separadas de la superficie del ectodermo por células de la cresta neural en origen. Esta separación es casi total, a excepción del punto de mayor cercanía entre sus superficies. El tallo óptico está formado por una constricción de la zona entre las vesículas y el prosencéfalo futuro (Comhaire-Poutchinian, 1995).

En este momento, todas las células que recubren la superficie interna de la cavidad de la vesícula son ciliadas, y su superficie exterior, así como el aspecto interior del ectodermo de superficie suprayacente, está cubierto por una delgada lámina basal.

También es la ocasión en la que por primera vez se detecta la incipiente separación entre el ectodermo de superficie y el ectodermo neural subyacente (estadio de 4-5 mm de longitud). Es en este espacio donde se ha demostrado la existencia de los primeros vestigios del vítreo humano, posiblemente procesos celulares, así como colágeno y glucosaminoglucanos en forma de sustancia extracelular. Es una malla fibrilar positiva para la técnica de tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS), que conecta el cristalino en formación y los pies en placa de las incipientes células de Müller en la capa neuroretiniana de la cúpula en desarrollo y se denomina cuerpo vítreo primitivo. Esta malla con el tiempo empieza a desaparecer (estadio de 13 mm) del espacio central, para restringirse a la región ciliar (Kingston, Provis, y Madigan, 2014).

Esta separación da inicio a la progresiva invaginación de las vesículas ópticas y el hundimiento para formar la copa óptica (día 28, estadio de 5 mm). Este proceso implica también al tallo óptico, que se invagina parcialmente (Comhaire-Poutchinian, 1995).

Durante la invaginación de la vesícula óptica, la lámina basal y su ectodermo de superficie entra en la invaginación; estas células ya han comenzado a especializarse como neuroectodermo. Las células ectodérmicas que se encuentran en la superficie interior de la vesícula invaginada, junto con su lámina basal, dan lugar al epitelio pigmentario de la retina, unido a la membrana de Bruch, mientras que el ectodermo

neural invaginado y su lámina basal dan lugar a las células de la neuroretina adheridas a la lámina limitante interna. Por lo tanto, la lámina basal, tanto de la neuroretina como del epitelio pigmentario de la retina tienen el mismo origen embriológico y las dos láminas basales son continuas (Tasman y Jaeger, 2007).

Esta lámina basal sirve como interfase entre las estructuras oculares adyacentes. En el caso de la membrana limitante interna, esta lámina basal es la interfaz entre la retina y el vítreo. La membrana de Bruch separa el epitelio pigmentario de la retina de la coroides (Figura 32).

Los bordes creados por la invaginación crecen y se acercan entre ellos lo suficiente para delimitar la fisura óptica (Figura 33).

El mesénquima con células vasoformativas (principalmente de la cresta neural) y la vasculatura hialoidea, penetran inmediatamente en la invaginación a través de la fisura óptica. El endotelio vascular es de origen mesodérmico.

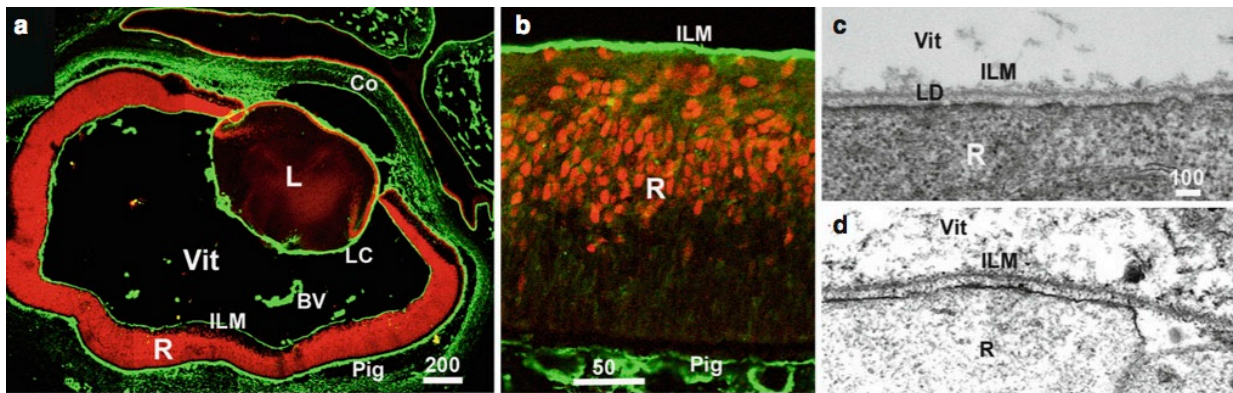


Figura 32. Ubicación y ultraestructura de la ILM fetal humana. Micrografía de fluorescencia que muestra una sección transversal del ojo de un feto humano de 10 semanas de edad fetal (a) Se observa remarcado el colágeno IV (verde) y muestra la ubicación de la ILM, la membrana basal de los vasos sanguíneos hialoideos (BV), la membrana basal de la córnea (Co), la membrana basal del epitelio pigmentario (Pig) y la cápsula de la lente (LC). La sección había sido contrastada con un anticuerpo para Pax6, un factor de transcripción nuclear que está presente en todas las células oculares (rojo). (b) Una vista de alto poder de la retina humana fetal en la que se hace tinción para la agrina, un proteoglicano de las membranas basales (verde) que muestra la ILM y la membrana basal del epitelio pigmentario (cerdo). Contratinción con Islet 1, muestra la ubicación de las células ganglionares diferenciadas en el lado vítreo de la retina. (c) Una micrografía de microscopía electrónica de transmisión de la superficie vítrea de la retina humana fetal muestra que la ILM aparece como una clásica membrana basal con una hoja delgada en la región fronteriza vitreorretiniana y una lámina densa distintiva (LD) (d) ILM de ratón neonato que se muestra para comparación. La ILM del ratón es morfológicamente muy similar a la ILM humana fetal (comparar c, d). MB Membrana basal, ILM membrana limitante interna, R retina, L cristalino (Barra: a: 200 μ m; b: 50 μ m; c, d: 100 nm) Tomado de Willi Halfter (W. Halfter et al., 2005; Willi Halfter, Sebag, & Cunningham Jr, 2014)

Esta fisura óptica se cierra en el estadio de 10-12 mm (a lo largo de la 5ª semana) y convierte al ojo en un sistema cerrado. Parece ser que el tamaño del globo se determina a partir de aquí, conforme al crecimiento del vítreo en volumen (Tasman y Jaeger, 2007).

De la arteria oftálmica dorsal primitiva nace la arteria hialoidea, que pasa a través de la fisura óptica durante la quinta semana de gestación. Se divide en ramas dentro de la cavidad de la vesícula óptica primaria, y alcanza dos puntos: La zona de la cápsula posterior del cristalino, arborizándose como *tunica vasculosa lentis*; y el vaso anular cercano, que manda ramas en forma de bucles y que constituyen la *tunica vasculosa lentis* anterior.

También se desarrolla un plexo venoso comunicado con vénulas coroideas pero sin una clara vena hialoidea. Esta vasculatura hialoidea alcanza su mayor desarrollo a las 9 semanas (estadio de 33 a 40 mm).

El vítreo secundario o definitivo, se desarrolla entre la séptima y octava semana, tras el cierre de la fisura óptica. Se detecta por primera vez como una estructura acelular entre la retina y los vasos posteriores de la *vasa hyaloidea propria*. Posteriormente se desarrolla hasta que el ojo alcanza su tamaño adulto. Se compone de fibrillas de colágeno, ácido hialurónico extracelular e hialocitos (Kingston et al., 2014).

La retina interna es el origen de las fibrillas de colágeno del vítreo secundario. Las células de Müller generan el ácido hialurónico desde la semana 12 de gestación hasta el período neonatal. Los hialocitos son los generadores del ácido hialurónico tras el período postnatal.

El origen de los hialocitos no es claro, pero se cree que podrían derivar del vítreo primario. Algunos investigadores creen más bien que son células prodecentes de la médula ósea, es decir, componentes mesodérmicos verdaderos (Kita, Sakamoto, y Ishibashi, 2014).

Las fibrillas de colágeno se generan en los hialocitos, con lo que el volumen del vítreo secundario y del ojo en general se expande progresivamente. También el volumen del ojo se expande gracias a la secreción de humor acuoso (Kita et al., 2014).

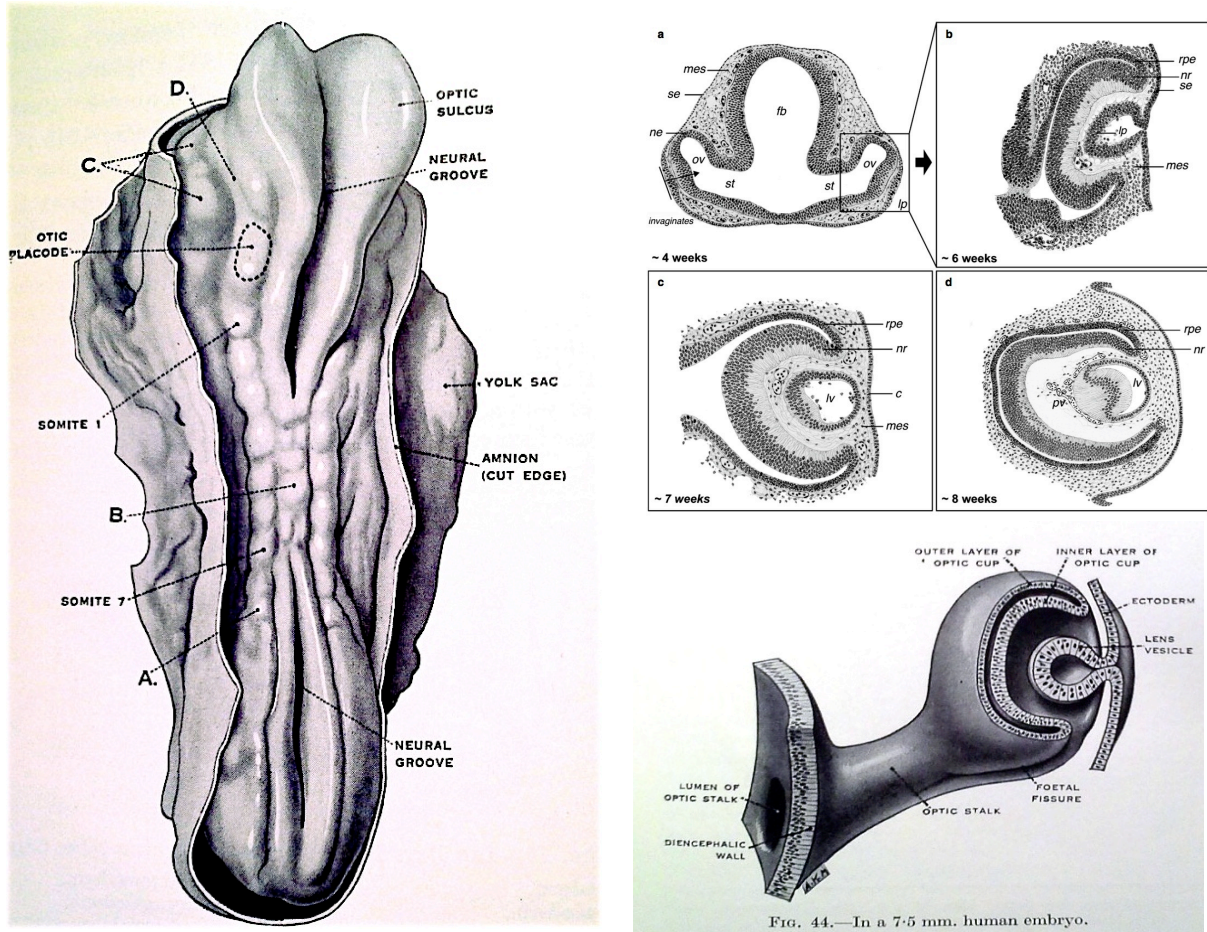


Figura 33. **Izquierda:** Desarrollo embrionario del globo ocular. Embrión humano de 22 días. Estadio de 7 somitos. Se aprecia la parte dorsal con el tubo neural, así como el sulcus óptico en el prosencéfalo. A mesodermo paraaxial (somitos), B tubo neural, C Área pericárdica, D arcos branquiales. (x47) Tomado de (Hamilton et al., 1959) **Arriba derecha:** Visión general del desarrollo ocular. (a) las capas germinales implicadas incluyen ectodermo neural (ne), ectodermo superficial (se), y mesodermo (mes). El cerebro anterior (fb) está conectado a la vesícula óptica (ov) por el tallo óptico (st). (b) La placoda del cristalino (lp) se invagina para formar la vesícula del cristalino (lv). La invaginación de la retina neural (nr) crea una copa óptica de doble capa que comprende retina neural (nr) y el epitelio pigmentado de la retina (rpe). (c) La vesícula del cristalino (lv) se ha separado del ectodermo de superficie, que posteriormente se convertirá en la córnea (c). (d) El vítreo primario (PV) es claramente discernible, entre la vesícula del cristalino y la retina neural. **Abajo derecha:** Copa óptica en un embrión de 7.5 mm. Tomado de Bach (Bach, 1911) para la imagen superior. Tomado de Hamilton (Hamilton et al., 1959) para la imagen inferior.

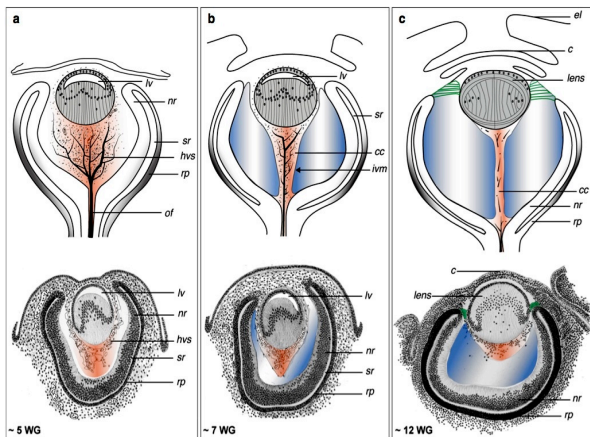


Figura 34. El desarrollo del vítreo (a) semana 5. El vítreo primario (rojo) es una extensión de la adventicia del sistema vascular hialoideo (hvs) y comprende células ectodérmicas y mesodérmicas invasoras. (b) Semana 7. El vítreo secundario (azul) se ha incrementado en volumen y está separado de vítreo primario por la membrana intravítrea (ivm). (c) Semana 12. Regresión del sistema vascular hialoideo y continua deposición de vítreo secundario. Además, se observa la formación de las fibras de la zonula (verde). Tomado de Bach (Bach, 1911; Sang, 1987)

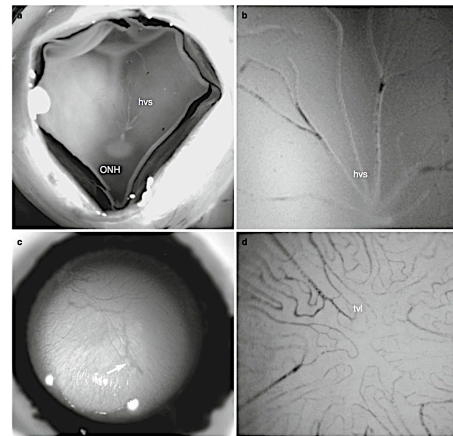


Figura 35. El sistema vascular hialoideo. (a) Ojo fetal humano de 17 semanas. El sistema vascular hialoideo (hvs) se extiende en el vítreo desde la cabeza del nervio óptico (onh). (b) Detalle del sistema vascular hialoideo (hvs) que muestra las ramas de la arteria hialoidea. Algunos segmentos de los vasos están llenos de glóbulos rojos (cabezas de flecha). (c) Segmento anterior del ojo fetal humano de 17 semanas que muestra la superficie posterior del cristalino con la túnica vascularosa lentis (tl). Fuera de foco se aprecian las suturas del cristalino (flecha pequeña) (d) Detalle a gran aumento de la tl. Tomado de Kingston (Kingston et al., 2014)

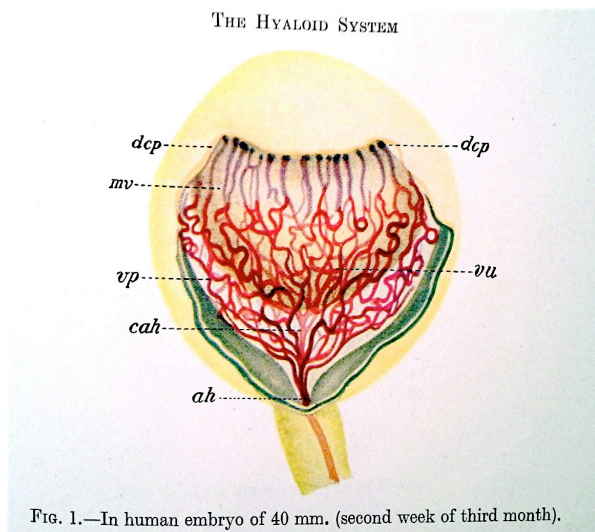


FIG. 1.—In human embryo of 40 mm. (second week of third month).

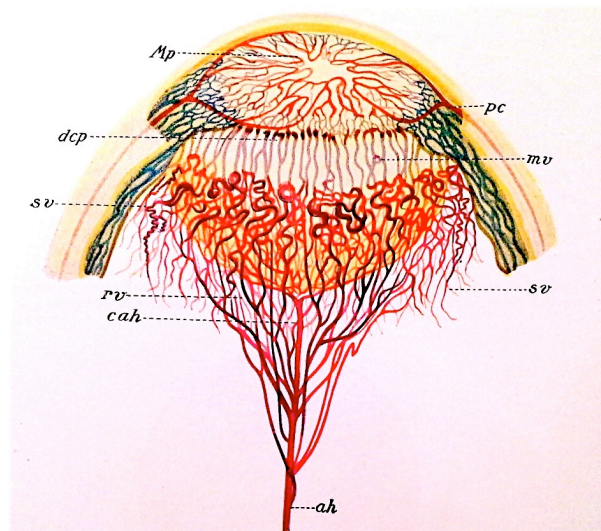


Figura 36. Sistema vascular hialoideo. **Izquierda**, embrión de 40 mm. **Derecha**, feto de 85 mm y 4 meses. ah arteria hialoidea, cah rama central de la arteria hialoidea, dcp extremo distal del sistema capsulopupilar formando el vaso anular, Mp membrana pupilar, mv porción capsulopupilar de la túnica vascularosa, pc arteria ciliar posterior larga, sv vaso superficial del vítreo en regresión, vp vasa hialoidea propia (superficial), vu vasa hialoidea propia (profunda). Tomado de Versari (Versari, 1909)

Al final del cuarto mes, se produce la atrofia de la *vasa hyaloidea propria*, en sentido distal-proximal. Con ello, el vítreo primario se retrae progresivamente. Finalmente, la vasculatura hialoidea suele desaparecer completamente antes del nacimiento (Figuras 34 a 36).

El vítreo secundario se expande y desplaza centralmente al vítreo primario con lo que le obliga a adquirir una configuración tubular entre el cristalino y la cabeza del fascículo óptico (Figuras 37 y 38).

La frontera entre los vítreos primario y secundario es una línea densa de concentración de fibrillas del vítreo secundario que se ha identificado como la pared del canal de Cloquet en el ojo maduro.

Así, en el quinto mes (estadío de 160 mm), la atrofia de la vasculatura posterior del cristalino crea la expansión del canal de Cloquet, que en sí mismo representa el efecto de la desaparición de la arteria hialoidea para muchos investigadores (Tasman y Jaeger, 2007).

Algunos estudiosos creen que la regresión del vítreo primario es total. Otros opinan que el vítreo primario permanece residualmente y forma el canal de Cloquet.

El vítreo secundario en la región periférica anterior —cercana al borde de la copa óptica— contiene fibras de colágeno más gruesas, y algunas alcanzan el mesénquima proliferante alrededor del cristalino y el borde de la copa, al final del tercer mes (estadío de 65 mm). Estas fibras forman el haz marginal de Druault. Aquí, el vítreo está fuertemente unido a la membrana limitante interna de la retina. Todo ello constituye el aspecto embrionario de la base del vítreo (J Sebag, 1989a).

El vítreo primario y secundario se mantienen residualmente en contacto con la cara posterior del cristalino y crean una línea circunferencial de contacto, llamada en el embrión línea de Egger, que en el ojo adulto se denomina ligamento hialoideocapsular, y que delimita el anterior límite del canal de Cloquet y rodea el espacio retrolental de Berger (Tasman y Jaeger, 2007).

También, durante el final del tercer mes fetal, se detectan por primera vez las fibras zonulares, que descansan sobre el vítreo secundario en su base y atraviesan la matriz de la *tunica vasculosa lentis* hacia la cápsula lenticular.

Es así como en el haz marginal de Druault se detecta el hecho de que las células del vítreo terciario migran desde la superficie de la retina. El vítreo terciario se hace patente cuando el haz marginal de Druault se atrofia y en su lugar aparece una nueva concentración de fibras, destinadas a crear el ligamento anular de Zinn. Por lo tanto, el vítreo terciario embrionario no parece contribuir al desarrollo del cuerpo vítreo adulto futuro (Figura 39).

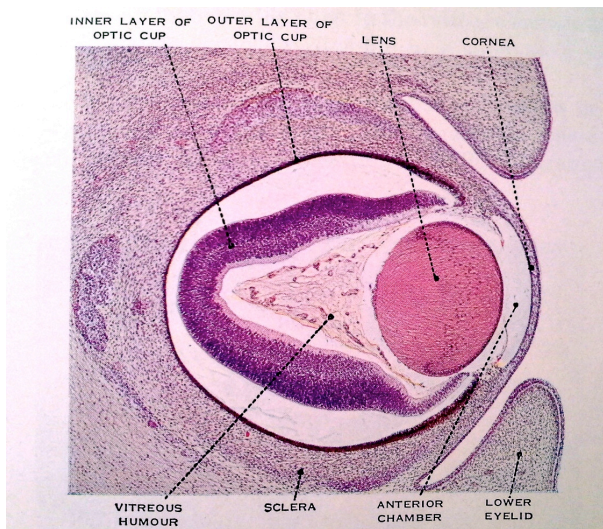


Figura 37. Embrión humano de 25 mm, corte sagital, (x36). Tomado de Hamilton (Hamilton et al., 1959)

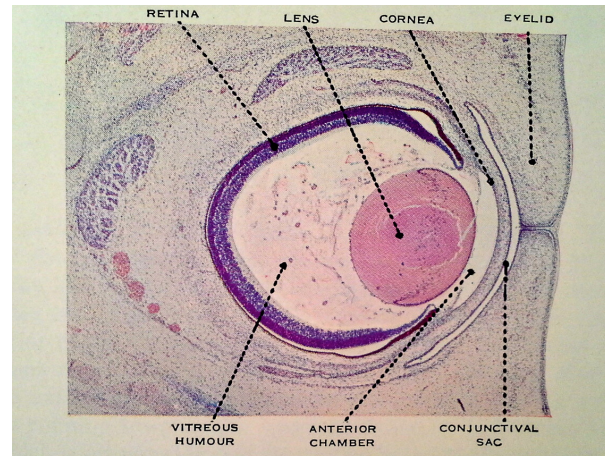


Figura 38. Embrión humano de 40 mm, corte sagital, (x25). Tomado de Hamilton (Hamilton, Boyd, & Mossman, 1959)

Durante años se pensó que el vítreo era el origen de las fibras zonulares, pero actualmente se considera que su origen es diferente. Así, las células responsables de la secreción de la *zonula* parecen ser las del epitelio ciliar no pigmentado. Los estudios autorradiográficos en ojos de ratones fetales o recién nacidos descubrieron un acúmulo

de carbohidratos y aminoácidos, incluyendo cistina, en áreas de fibras zonulares pegadas a la *pars plana* y *pars plicata* posterior (Shi, Tu, De Maria, Mecham, y Bassnett, 2013).

Otro dato que parece ir en contra del vítreo como origen de la *zonula*, es la evidencia de que la composición de las fibras zonulares no es colágeno, sino una glicoproteína no colágena positiva a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) (Seland, 1992).

Por último, las fibras zonulares son muy parecidas a las microfibrillas del tejido elástico en tamaño, ultraestructura tubular y susceptibilidad a la digestión por α -quimiotripsina. Todo ello parece apuntar a un origen de la *zonula* distinto al del vítreo.

Al final de la gestación, las fibras del ligamento suspensorio (*zonula*) nacen de precursores en las áreas preorales de los valles entre los procesos ciliares. Algunas fibras zonulares son continuación, probablemente, de la membrana basal engrosada sobre la capa epitelial no pigmentada que cubre el músculo ciliar (Lutjen-Drecoll et al., 2010).

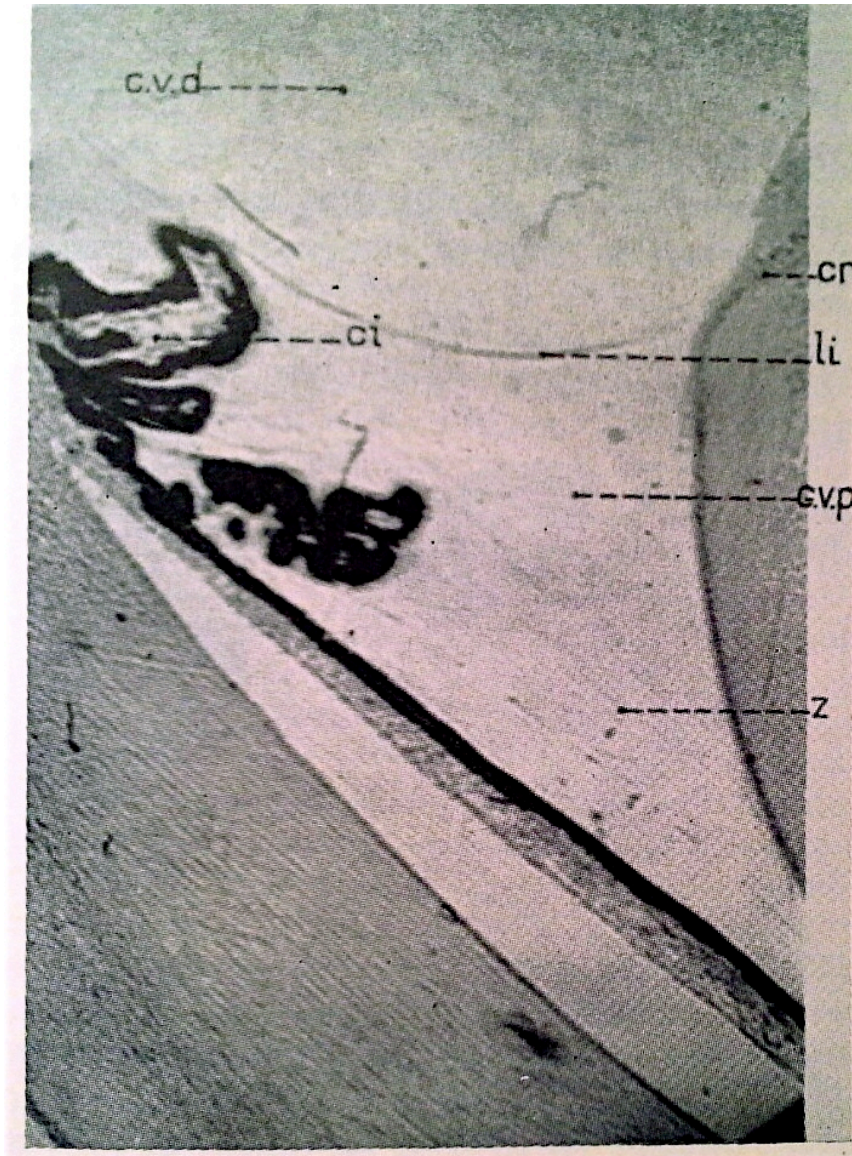


Figura 39. La región zonular en desarrollo. ci cuerpo ciliar, z zonula, cvp vítreo primario, cvd vítreo secundario, li membrana intravítrea, cr cristalino. Tomado de Dejean (Ch Dejean, 1925; Charles Dejean & Leplat, 1958)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Es factible formular la siguiente hipótesis de trabajo:

“Creemos que realizar este novedoso estudio histórico puede aportar, a la comunidad científica y médica, una visión innovadora, panorámica y crítica del devenir de las investigaciones sobre la morfología del cuerpo vítreo humano. Y con ello, alcanzar una comprensión más profunda de las concepciones actuales en esta materia.”

Los objetivos que nos hemos propuesto con este trabajo son:

- Averiguar, a lo largo de la Historia, cuáles son los datos más importantes referidos al tema, con un enfoque preferente en la Edad Contemporánea.
- Investigar, en la medida de lo posible, quiénes eran los profesionales que aportaron esos datos.
- Desarrollar una línea del tiempo que ordene dichos descubrimientos.
- Analizar los conocimientos más importantes que se tenían y su comprensión en relación con la época.
- Incidir también en el desarrollo técnico de los instrumentos que posibilitaron la observación de la morfología del vítreo humano.
- Alcanzar una visión panorámica de las aportaciones sobre la morfología del cuerpo vítreo humano en la línea del tiempo.
- Entender los fallos y los aciertos de las investigaciones en relación con la época y las técnicas disponibles, y captar la lección que la historia nos brinda para aplicarla a nuevas investigaciones científicas.

En fin, aprehender la concepción actual de la morfología del cuerpo vítreo humano como síntesis de un cúmulo evolutivo de esfuerzos intelectuales y técnicos a lo largo del tiempo.

3. MATERIAL Y MÉTODO

El material utilizado para la elaboración de este trabajo ha consistido en una serie de fuentes, constituidas, en parte, por obras de los autores de la época estudiada y en una bibliografía crítica.

Este material fue recogido en línea preferentemente, y la principal base de datos consultada ha sido MEDLINE, a través de la *National Library of Medicine (NLM)* — Pubmed—. También, y como secundarias, se han consultado las siguientes *websites*/ bases de datos, entre otras:

- Cochrane
- DOAJ (*Directory of Open Access Journals*)
- EBSCO MEDLINE Complete
- HINARI
- MD Consult
- OVID
- ProQuest
- AnatLine (NLM)
- SCIELO

Por otro lado, para artículos o libros difíciles de conseguir, se han consultado las siguientes bibliotecas hospitalarias mediante recurso en papel, en línea e incluso mediante préstamo entre bibliotecas:

- OPAC REBIUN (Préstamo interbibliotecario)
- Biblioteca del Hospital universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid
- Biblioteca del Hospital universitario Doce de Octubre de Madrid
- Biblioteca del Hospital General universitario de Ciudad Real

- Biblioteca del Hospital universitario Moorfields Eye Hospital, London, UK
- The New York Public Library, USA
- Biblioteca del Hospital universitario King Khaled Eye Specialist Hospital for all Middle East, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia
- Bibliothèque Nationale de France (Gallica)
- Biblioteca del autor, Instituto Villamarín de la Retina, Madrid

El método consistió sucesivamente en:

- Búsqueda del material
- Recopilación y clasificación del material
- Elaboración de un fichero de trabajo ordenado temáticamente
- Redacción del trabajo

4. RESULTADOS

4.1. LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS FLUVIALES.

Parece ser que fue a partir de 6000 aC cuando la vida nómada y de cazadores de la Edad de Piedra empezó a cambiar con la aparición de la agricultura, la acumulación de víveres y la agrupación en ciudades con estratificación social. Así, las primeras ciudades aparecieron con la Edad de Bronce en los ricos valles de los ríos Jordan, Tigris y Eufrates, Nilo, Indus, Oxus, Amarillo y Yangtze (Gomis, 1992; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Larousse).

Poco o nada pudo aportar la paleopatología o la medicina de los pueblos mesopotámicos a los conocimientos de la estructura del cuerpo vítreo humano. Intuimos que las heridas de guerra y las enfermedades forzaban la observación de la anatomía humana, de la cual pocas y burdas conclusiones podían sacar los antiguos médicos, con apelativos de sacerdotes, brujos, chamanes, *hodja* o *nganga* (Laín Entralgo, 1973).

Las tablillas o Código de Hammurabi de la medicina de los pueblos mesopotámicos, comienza a hablar del *igi* —es decir, el ojo—, aunque las descripciones anatómicas eran pobres. Las excepciones a esta regla se encuentran principalmente con el hígado, objeto de observación prolija, ya que estos pueblos usaban la hepatoscopia —de los animales sacrificados— con fines adivinatorios.

En el código de Hammurabi (primera dinastía babilónica, c. 1700 a.C.), uno de los primeros códigos legales de la humanidad, se regulaba claramente el ejercicio de los médicos a nivel de artesanos o cirujanos, pues la faceta sacerdotal o mágica de éstos no debía ser regulada. En su sección formada por los números 215 a 227, se reglamentaba el ejercicio médico general, incidiendo en la cirugía de la nube del ojo con la lanceta de bronce, de los números 215 a 220. Es probable que al operar el ojo conociesen la existencia del gelatinoso vítreo (Figura 40) (Laín Entralgo, 1973; Prince, 1904).

El papiro de Ebers del antiguo Egipto (c. 1534 a.C.) fue encontrado en la necrópolis de Assasif, frente a la ciudad de Luxor. Corresponde a la XVIII dinastía, cuando Amenhotep I gobernaba el antiguo Egipto. Algunos autores piensan que este papiro podría corresponder a un período más antiguo por el tipo de escritura que presenta. Actualmente se encuentra en la universidad de Leipzig, Alemania (Figura 41).

El papiro fue conocido como papiro Smith, pero al ser adquirido por el alemán Georg M. Ebers, cambió de nombre. Tiene unas dimensiones de 20.25 m por 30 cm, contiene 110 páginas y está escrito en hierático. El contenido del papiro es sobre tratamientos médicos y quirúrgicos y también incluye algunos conceptos sobre anatomía (Bryan y Smith, 1974).

En cuanto a los conceptos anatómicos referidos en el papiro (en relación con los ojos), estaban los mencionados en el párrafo 854c, en el que se comentaba que existían cuatro *metu* que llevaban sangre a los ojos; y en el párrafo 856 g, donde mencionaba otros dos *metu* dirigidos a los ojos que pudieran corresponder a los fascículos ópticos. Los *metu* eran conductos que podían transportar líquidos, aire, así como tendones o músculos.

Dentro de las estructuras oculares identificaba los anexos, esclera, iris y pupilas. Los egipcios pensaban que las lágrimas provenían de las pupilas y del iris. En cuanto a los tratamientos de las enfermedades oculares, están contenidos en los párrafos del 336 al 431.

Los medicamentos usados en el antiguo Egipto eran de origen mineral, vegetal y animal como en el resto de las culturas antiguas.

La ceguera absoluta en el antiguo Egipto se conocía con el nombre de *Spt* (*Shepet*), y de la que los egipcios nunca explicaron las causas; algunos autores creen que el término invocaba, al menos, a una visión muy disminuida. Simplemente se conformaron con contar los tratamientos con los que se podría tratar, como en el párrafo de Ebers, Eb 356 (57, 17–57, 21):

“Ojos de cerdo del que se ha extraído el agua; galena auténtica, 1; ocre rojo, 1; miel fermentada, 1; será machacado en una masa, después se verterá en el oído del

enfermo hasta que se haya perfectamente curado. ¡Hazlo! Y verás que es verdaderamente eficaz.”

Hay que puntualizar aquí que el agua extraída podría corresponder al humor acuoso y/o vítreo; que la galena auténtica era realmente pintura negra que contiene sulfuro de plomo; y finalmente que el ocre rojo era en realidad amarillo, según la traducción de Lefebvre, de 1956.

En cualquier caso, se complementaban los ingredientes con la exhortación al mal, conminándole a que saliese al exterior y se fortaleciese la parte débil del ojo. Así pues, el ojo sano del cerdo —por un mecanismo de transferencia mágica— reemplazaría el enfermo (Bryan y Smith, 1974).

Está claro aquí que conocían el interior del ojo del cerdo, y les constaba la existencia del humor vítreo, y quizás del acuoso (cantidad inapreciable de volumen).

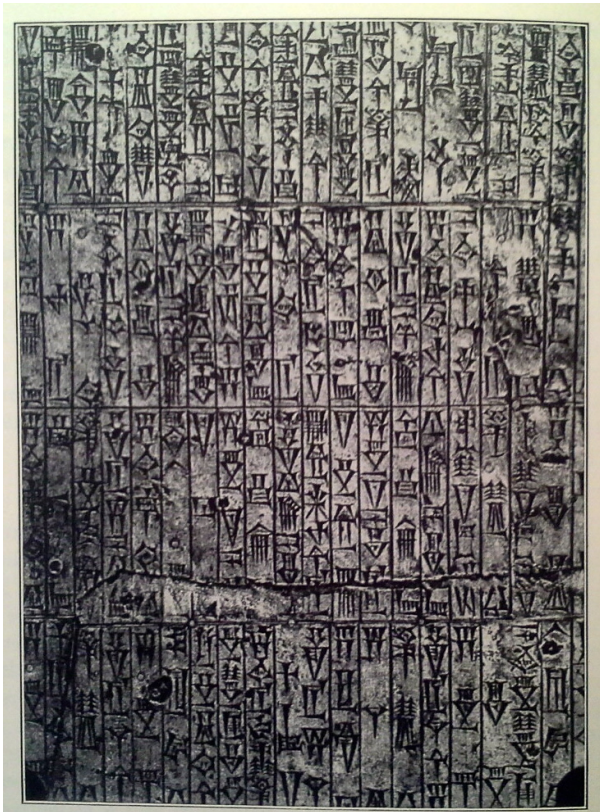


Figura 40. Código de Hammurabi. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)



Figura 41. Papiro de Ebers. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

4.2. EL PERÍODO GRIEGO

La filosofía y la medicina griegas se mantuvieron como un motor de progreso intelectual durante al menos ochocientos años y han marcado para siempre la Ciencia y el Arte de la humanidad (Larousse).

Desde las ciudades jónicas de Asia Menor, se produjeron migraciones que se expandieron por todo el litoral mediterráneo, donde florecieron durante el siglo VI aC. Tras la victoria sobre los Persas, Atenas emergió como el centro de las más grandes glorias de la filosofía griega, lo que se conoció como el Período Clásico, entre 480 y 330 aC.

La incipiente decadencia de Grecia se frenó con la aparición de Alejandro Magno, que creó un imperio en el que Alejandría sería considerada el centro científico del mundo, y donde la anatomía humana floreció sin restricciones. Éste fue conocido como el período Alejandrino y duró desde 330 a 30 aC (Larousse).

Tras la muerte de Cleopatra, Egipto se convirtió en una provincia de Roma, con lo que la tradición griega fue transferida a Roma, donde perdió lentamente su vitalidad y se diluyó (Periodo Greco-Romano, 30 AC-200dC) (Laín Entralgo, 1973; Larousse).

La falta de ilustraciones y lo confuso de las descripciones, hace difícil tener hoy una clara concepción del conocimiento griego y romano de la anatomía ocular (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

Existen descripciones anatómicas del globo ocular, pero no se conservan imágenes de ellas, bien porque faltasen, bien porque se perdieron. Magnus interpretó diversos escritos de autores clásicos grecolatinos y desarrolló varios dibujos de la estructura del ojo.

En la época prehipocrática solo se reconocía una córnea transparente continua con una esclerótica opaca, y otra capa con una perforación, la pupila (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

Según Demócrito de Abdera (c. 460-370 aC) el ojo estaba formado por dos capas, la córnea-esclera y la coroides-retina. Las dos capas encerraban una sustancia fluida, el líquido del ojo, que era considerado como el principio de la visión (Figura 42) (Hirschberg et al., 2002; Tsoucalas, Karamanou, Kousoulis, y Androutsos, 2012).

Según Alcmeón de Crotona (c. 500 aC), este líquido intraocular circulaba entre el ojo y el cerebro, a través del fascículo óptico. Se cree que este filósofo Pitagórico fue el descubridor del fascículo óptico y el que rebatió la teoría de los tres espíritus de la escuela Pitagórica, pues opinaba que el órgano de las sensaciones y el movimiento es el cerebro, y no el corazón (Codellas, 1932; Longrigg, 2013).

La medicina comenzó a separarse de la superstición gracias a la irrupción de Hipócrates de Cos en la historia de la Medicina. Con razón se reconoce como el padre

de la Medicina, al convertirla en una ciencia de la razón, basando su ejercicio en la observación y alejándose de la magia y los rituales (Longrigg, 2013).

Según Hipócrates de Cos (c. 460-375 aC) y Aristóteles (384-322 aC), el ojo tenía tres capas. No hay lente cristaliniana. Aristóteles aportó la idea de una tercera capa, la retina, pero no había reconocimiento de la cámara anterior, o de otras cámaras, ya que se sostuvo que las tres capas del ojo estaban estrechamente colocadas unas sobre otras. El fluido ocular se consideró como de consistencia uniforme (posiblemente humor vítreo), y el cristalino se definió como un artefacto o manifestación *post mortem*. El tubo hueco de Alcmeon de Crotona pasó a ser en número a tres, uno de los cuales entraba en el cráneo y se unía con una estructura correspondiente del otro ojo (actual quiasma) y otro probablemente correspondiente con un vaso actual. Hay que reseñar aquí que Hipócrates opinaba que el humor vítreo era el órgano esencial de la visión (Figura 43) (Gorin, 1982; Hipócrates y Gual, 2003; Hirschberg, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

El cristalino fue la única estructura realmente preponderante a partir de la escuela de Alejandría (300 aC), hecho mantenido por Galeno, lo que relegó al vítreo a un papel realmente secundario hasta el siglo XVIII (Murube, 2007).

En el siglo I dC, Séneca describió la magnificación real por un globo de cristal lleno de agua. Podría considerarse la primera observación sobre microscopía (Darrigol, 2012).

La escuela médica de Alejandría contribuyó en gran medida a la fundación de la anatomía descriptiva y al conocimiento de la anatomía del ojo, pues los filósofos griegos empezaron a disecar cuerpos humanos. Así, parece ser que Herófilo de Calcedonia (c. 344-280 aC) fue el primer gran profesor de la facultad de Medicina del Gran *Museum* fundado por Ptolomeo I (siglo III aC). Herófilo fue el primero en hacer disecciones en público y gracias a una referencia de Aëtius (médico del emperador Justiniano y recopilador de datos de obras médicas de la Antigüedad), se cree también que fue el primero en escribir un tratado sobre la anatomía del ojo, perdido probablemente en

alguna de las destrucciones y saqueos sucesivos que sufrió Alejandría (Laín Entralgo, 1973; Larousse).

Por otro lado, la muerte de Cleopatra (30 aC) hizo que Egipto cayera en manos de Roma, con lo que se dejaron de hacer disecciones anatómicas, con el consiguiente retraso en la comprensión del cuerpo humano (Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

Basándonos en Celso (c. 25 aC–50 dC) y en su obra “*De Medicina*”, el ojo tenía tres capas: queratoides, coroides y aracnoides. Se reconocía la existencia de la lente cristalina, llamada *Krustalloidez o crystalloides*. Delante del cristalino había un *locus vacuus*, y detrás de él, la sustancia hialoides. Por primera vez, con Celso, se nombraba claramente el humor vítreo. Sin embargo, no se reconocía claramente la existencia de la cámara anterior, y la retina se consideraba una pequeña estructura que envolvía los fluidos oculares y el cristalino, sin alcanzar la córnea. Celso no reconocía al fascículo óptico como continuación clara de la retina (Figura 44) (Hirschberg et al., 2002; Murube, 2007; Snyder, 1964).

Rufos de Efeso (c. 98-117 dC) describió la conjuntiva bajo el nombre de *epidermiz* —la epidermis—, como una cuarta capa de cubierta que se extendía desde la unión de la córnea y la esclerótica, hasta el polo posterior. El *stefauh o stephane*, era la unión córneo-escleral. La lente cristalina en sí estaba cubierta para Rufus por una capa, que no estaba claro si era una estructura anatómica diferenciada o procedente de la descomposición del cristalino. Por primera vez, el cristalino aparece bien colocado espacialmente (Figura 42) (Abou-Aly, 1992; Hirschberg, 1982; Murube, 2007).

Magnus (1878-1901) resaltó la cercanía de Rufus con las concepciones actuales de la estructura interna del ojo. Se reconocían ya dos espacios, uno que se extendía entre la córnea y el iris, y otro más detrás del cristalino. El primer espacio, una simple rendija, estaba lleno con un fluido similar al agua, mientras que el segundo contenía una sustancia “*como el blanco de un huevo crudo*” (humor vítreo) (Hirschberg, 1982; H Magnus, 1989; Hugo Magnus, 1878)

En torno al siglo VIII se suele situar la existencia de Homero. En el mundo Homérico, primera fuente escrita con la que entender la medicina pretécnica griega, se puede apreciar un repaso completo a la anatomía humana. Daremberg, en 1865, afirmó que los conocimientos anatómicos expuestos en los poemas homéricos apenas desmerecen a los de Hipócrates. Así, las palabras *ósse* y *ophthalmós* designaban al ojo en su totalidad, lo que incluía el globo y los anejos oculares. Se nombran, hasta tres veces, heridas orbitarias en la *Illiada* y la *Odisea*, pero no se nombra la extrusión del contenido vítreo (Daremberg, 1865; Homéricos, 2001; Laín Entralgo, 1973; H Magnus, 1989).

Las descripciones de Claudio Galeno de Pergamo (c. 130-200 dC), se supone que basadas en descripciones previas, fueron de importancia no sólo porque marcaron un avance, sino porque permanecieron sin casi cambios hasta Vesalio (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

Galeno abandonó Asia menor para estudiar en Alejandría, ejercer en Roma y ser médico personal de emperadores como Marco Aurelio y Cómodo, su hijo. Su talento, formación y experiencia médica y quirúrgica, unido a la sutileza de sus observaciones, le llevó a construir un edificio o *corpus* científico de la medicina; con ello y con algunas lagunas cubiertas metafísicamente, consiguió que su aportación durara, casi inalterable, casi mil cuatrocientos años (Gasson, 1986; Laín Entralgo, 1973).

Si la anatomía prehipocrática era especulativa, y la anatomía de Alejandría verdaderamente descriptiva, la anatomía después de Galeno se convirtió en un ejercicio histórico en el que los comentaristas estuvieron ocupados por más de mil años.

En relación con el ojo, Galeno decía que *“ocupa las cavidades situadas bajo las cejas, llamadas órbitas del ojo... en donde penetra una prolongación clara y diferenciada del cerebro”* (K. 111, 639), *“ello permite percibir las alteraciones recogidas por el cristalino... y transmitirle al humor vítreo su alimento”* (K. III, 762). Nombró claramente el humor vítreo y lo situó entre el cristalino y la retina. Según su teoría de la visión, postulaba la dilatación de la pupila por el *pneuma* y describía una cámara posterior a través del cual el *pneuma* podía difundirse sobre el cristalino. La cámara

posterior se reconocía y se pensaba que contenía el mismo fluido que el de la cámara anterior, aunque todo ello era mera especulación. Creía que el cristalino se fusionaba con la coroides con lo cual se mantenía en posición. (Figura 45) (Barajas, 2012; Hirschberg et al., 2002; H Magnus, 1989).

La especulación también entró en la descripción del fascículo óptico. Mientras Galeno reconoció su sólida estructura, sin embargo, mantuvo la idea de un canal hueco en el centro, en el sentido de Alcmeón. En la fusión del quiasma también aceptaba la fusión de los canales huecos de ambos nervios. En todo caso, Galeno fio sus conclusiones basándose en disecciones animales (H Magnus, 1989; Murube, 2007).

Tras la caída del Imperio Romano a manos de los teutones bárbaros en 455 dC., cinco siglos de oscuridad en el terreno intelectual —*the Dark Ages*— envolvieron Occidente, salvo alguna excepción, como la de Aëtius de Amida (c.502-575); este autor ya ha sido nombrado previamente en esta disertación como un gran compilador del saber médico griego antiguo, en sus 17 volúmenes de Medicina. Fue educado en Alejandría y probablemente tuvo acceso a los restos del Museum y la Biblioteca, antes de su final destrucción años después a manos del Califa Omar (641 dC) (Hirschberg, 2000; Larousse).

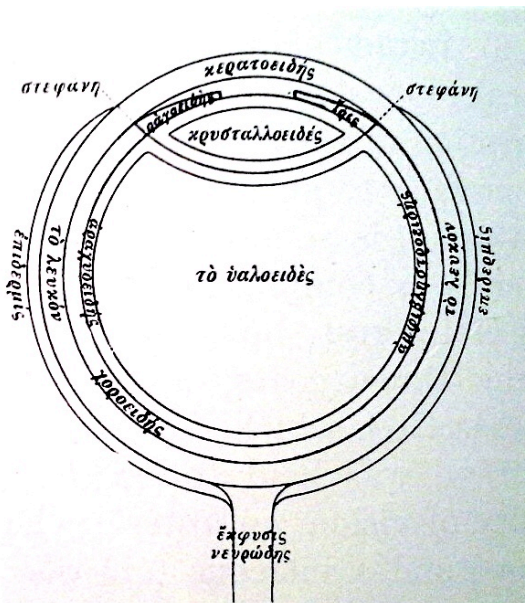
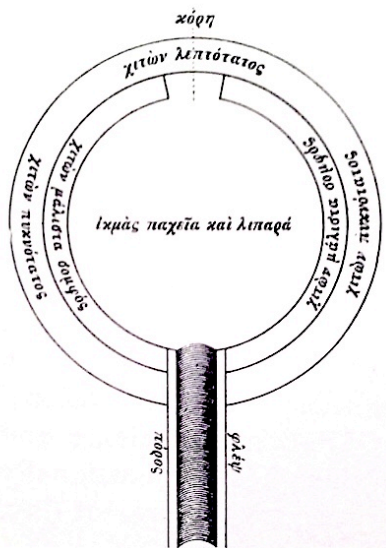


Figura 42. Concepciones anatómicas del ojo según Demócrito y Rufos. Izquierda, ojo según Demócrito. Derecha, ojo según Rufos. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

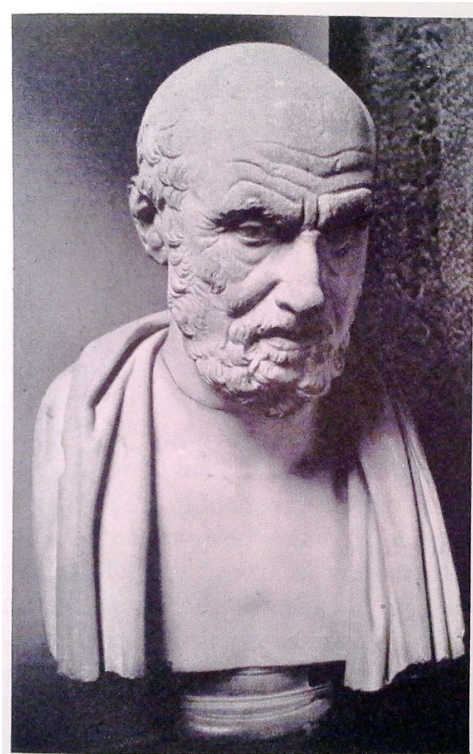
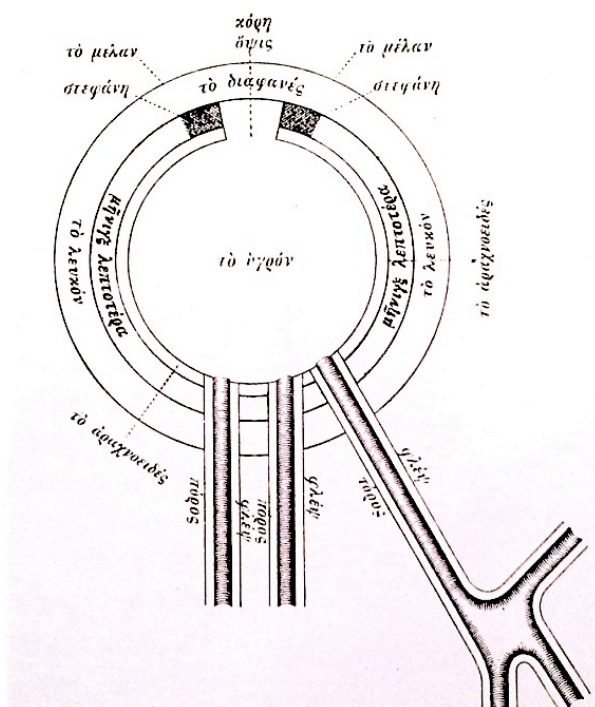


Figura 43. Hipócrates y su concepción anatómica del ojo. Izquierda, ojo según Hipócrates y Aristóteles. Derecha, Escultura de Hipócrates de Cos. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

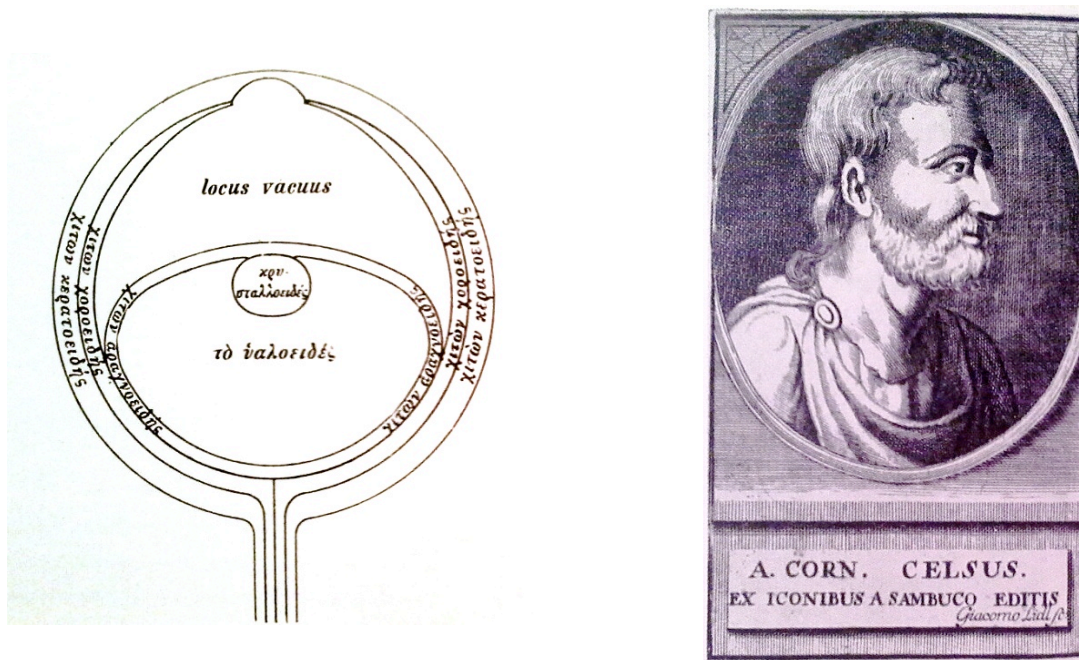


Figura 44. Celso y su concepción anatómica del ojo. Izquierda, ojo según Celso. Derecha, Retrato de Celsus. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

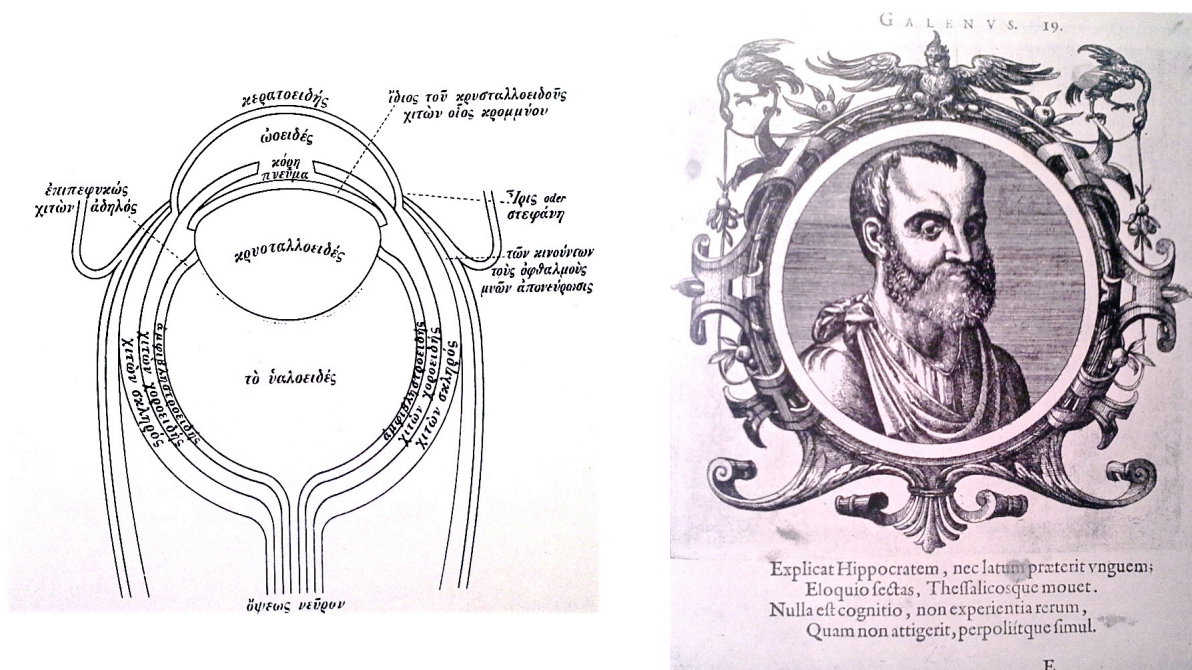


Figura 45. Galeno y su concepción anatómica del ojo. Izquierda, ojo según Galeno. Derecha, Retrato de Galeno. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

4.3. LAS CULTURAS ORIENTALES

Casi nada se sabe de la cultura Hindú procedente del valle del Río Indus. La superstición y el temor, unido a las costumbres locales, generaron una tradición médica primitiva, en la que los antiguos *Vedas*, que eran las fuentes de conocimiento por entonces, fueron sistematizando la filosofía Hindú en verso, y crearon un cuerpo llamado *Ayurveda*, en gran parte dedicado a la medicina (Larousse).

Con el tiempo, despunta la figura india de Suśruta Samhita. Nadie sabe con toda seguridad cuando nació, pero se calcula que pudo ser entre 600 aC (Bhishágratna, entre 1907 y 1916) y 300 dC (Sarton, 1927). Nacido en Benarés, fue probablemente el más importante médico de la India. Creía firmemente que la anatomía era la base de la cirugía y hacía disecciones. Escribió sobre la anatomía y las enfermedades del ojo y fue un gran cirujano, en particular de cataratas, con su clásica técnica de reclinación. Sorprendentemente, concluyó que el ojo procedía embriológicamente de una extensión de la porción cefálica del feto, y anatómicamente hablaba de 6 capas: dos en los párpados, una de soporte del globo, la muscular (ciliar), la retina, y la masa de gelatina y grasa (refractiva). Es aquí donde reconocía la existencia del vítreo (Dwivedi y Dwivedi, 2007; Laín Entralgo, 1973; Sarton, 1927; Sushruta y Bhishagratna, 1907).

Poco aportó a la comprensión de la anatomía del vítreo humano la medicina china, en la que, sin embargo, hay un hecho poco conocido, la disección amplia de un cuerpo humano. Así, durante el reinado de Wang Mang, en el año 16 d.C., se ordenó hacer la disección del cuerpo de un criminal, con lo que se pesaron y estudiaron las vísceras (Maspero, 1932).

Uno de los más importantes y convulsos eventos históricos fue la emergencia súbita de los seguidores del Profeta Mohammed, que en los cinco años tras su muerte (632), se expandieron por Asia, Norte de África y llegaron hasta casi toda España. A pesar de su actividad militar, los Califas, con el tiempo se interesaron por atesorar la ciencia griega y también la medicina y la anatomía, y favorecieron la traducción de los antiguos. Del siglo IX al XI las dos capitales del mundo árabe, Córdoba y Bagdad,

fueron los centros culturales del mundo. Pero pronto la corrupción y la decadencia favorecieron su hundimiento; después se produjo, por los españoles cristianos, la reconquista completa del país, así como la destrucción de Bagdad por los Mongoles (Laín Entralgo, 1973; Larousse).

La anatomía árabe esencialmente se basaba en la anatomía de Galeno, pero no modificada por la evidencia de la disección, sino por las conclusiones extraídas de la especulación (Laín Entralgo, 1973).

Los árabes tradujeron a los clásicos, y su gran actividad literaria se basó principalmente en haber aprendido el arte de hacer papel de los chinos. La técnica la adquirieron gracias a la conquista de Samarkanda en 751 dC., y la introdujeron en Occidente a través de España (Figura 46).

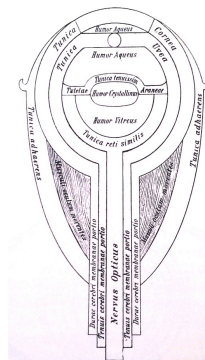
Uno de los primeros tratados fue escrito por H. unayn Ibn Ish. ãq, con ilustraciones de la morfología del ojo. El primer dibujo conocido del ojo procedente de este autor aparece en torno a 860 dC. en la medicina árabe (Murube, 2007).

H. unayn Ibn Ish. ãq (809-877 dC) era un sirio cristiano Nestoriano que estudió en Alejandría y trabajó en Bagdad. Tradujo los clásicos, en particular a Galeno, y escribió numerosos libros, entre ellos el libro de *los 10 tratados del ojo* (c. 860 dC) donde por primera vez aparecía un dibujo del ojo, que incluía el vítreo que rellenaba su interior (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Murube, 2007).

El dibujo achacado a H. unayn Ibn Ish. ãq, fue descubierto por Hirschberg a principios del siglo XX en El Cairo (29), en un manuscrito árabe datado c. 1197, que contiene un diagrama de la superficie y del globo ocular combinados por primera vez, y que es copia de otro manuscrito de 1003; y a su vez, quizás copia directa o con intercalaciones del probable original de H. unayn. Meyerhof tradujo el libro de H. unayn y lo publicó en 1928 (al-'Ibādī y Meyerhof, 1996; Bergsträsser, 1913; ibn Ishaq; Meyerhof, 1926; Murube, 2007).

Según H. unayn, la morfología del globo ocular se basaba principalmente en las descripciones de Galeno —con el fascículo óptico hueco saliendo del eje posterior del globo ocular—, pero con algunas variaciones, de las que la más importante era la

Otra ilustración árabe sobre la estructura ocular humana, aparece en el *Libro de óptica* de Ibn al-Haitham (Alhazen), que fue copiada y posteriormente modificada y mantenida a lo largo de varios siglos; se publicó en 1572 con influencias incluso de Vesalius. En ella es clara la delimitación del humor vítreo, en la posición usual retrolental (Eastwood, 1986; C. G. Gross, 1981; Hirschberg et al., 2002).



4.4. EL RENACIMIENTO EN EUROPA

En el Norte de Europa, la existencia de las iglesias y monasterios no fueron garantía de la transmisión de la tradición griega, a diferencia de lo que sucedía en el sur de Europa y Asia, con los árabes. Las Cruzadas y la Inquisición, así como la consideración de sacrilegio el estudio de la anatomía humana por parte del cristianismo medieval, retrasaron enormemente los avances científicos. El ambiente imperante era el del supernaturalismo, el empirismo y la creencia en los milagros, con lo que la razón y la observación científica eran rechazadas (Larousse).

Pero con el tiempo, la tradición griega se abrió paso a través de dos puntos, uno fue el de la primera escuela de medicina de la Europa cristiana, en Salerno, Italia; el segundo punto fue en España, donde los cristianos estuvieron largo tiempo en contacto con los escritos y traducciones de los árabes, que finalmente cayeron en manos de los españoles tras la Reconquista (Siraisi, 2009).

El italiano Salvino D'Armato (c. 1284) se supone el inventor de los primeros anteojos, como lentes de aumento. En su tumba figura la inscripción: "*Aquí yace Salvino D'Armato, inventor de las lentes de aumento*". Pero fue Alejandro Spina, un monje de Pisa quien, a mediados del siglo XIII, divulgó el secreto de su uso y construcción (Darrigol, 2012).

Uno de los más importantes médicos y anatomistas de la época fue Mondino de Luzzi. Nació en Bolonia, en torno al año 1270; obtuvo el doctorado en Medicina en 1290 y en 1324 era lector público en la Universidad boloñesa. Murió en su ciudad el año 1326. En el transcurso de su vida, Mondino efectuó diversas disecciones anatómicas — en 1315, con seguridad, en cadáveres humanos—, a pesar de las prohibiciones imperantes (da Vigevano, de'Luzzi, y Wickersheimer, 1926; dei Luzzi y da Carpi; Laín Entralgo, 1973).

En la descripción de los nervios encefálicos era evidente la influencia galénica: Mondino distinguía siete pares. En el ojo, el anatomista boloñés describía tres humores (acuoso, vítreo y cristalino) y siete tunicas (Hirschberg et al., 2002).

Los autores medievales como Vitello (c. 1220-1270), Bacon (1214-1294) y otros, dibujaron el ojo de forma mediocre y lejos de la realidad. Para ellos, el ojo seguía un patrón en capas de cebolla, con el cristalino en el centro y manteniendo el fascículo óptico como una estructura transfixiante hueca, que transmitía el *pneuma* de los antiguos. Es decir, se basaron en las previas descripciones de los griegos, interpretadas por los árabes, y modificadas levemente por ellos mismos (Figura 47 y 48) (Hirschberg et al., 2002).

Andreas Vesalius (1514-1564) reorientó a la anatomía una vez más, desde la especulación y los comentarios hacia la observación desapasionada. Pero a la anatomía ocular Vesalius no contribuyó mucho. Su enseñanza es claramente inferior a la de Galeno e incluso de la oftalmología árabe. El reconocimiento de la mayor curvatura de la córnea sobre la esclerótica se pierde. Describía una posición central del cristalino. El vítreo seguía colocándose en la misma posición retrolental (Figura 49) (De Laey, 2011; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973; Maycock, 1932; Vesalius, 1998).

Gabriel Fallopio de Padua (1523-62) redescubrió la mayor curvatura de la córnea y destacó la diferencia de estructura entre la córnea y la esclerótica. Describió con más claridad la cápsula de la lente cristalina e hizo una sorprendente descripción de la membrana hialoidea para la época (Castiglioni, 1943; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973; Phadnis y Irvine, 2013).

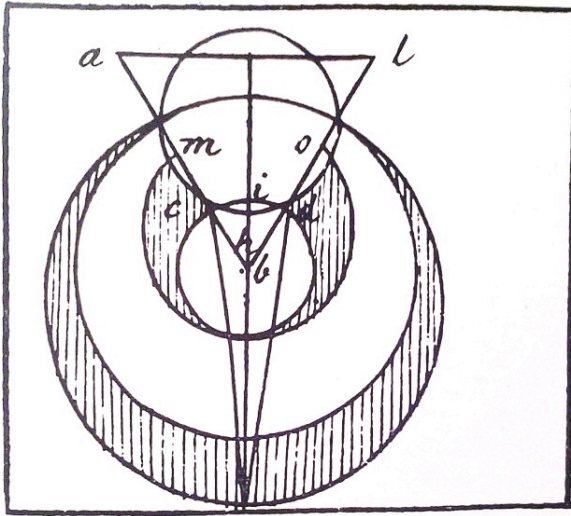


Figura 47. El ojo según Roger Bacon. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

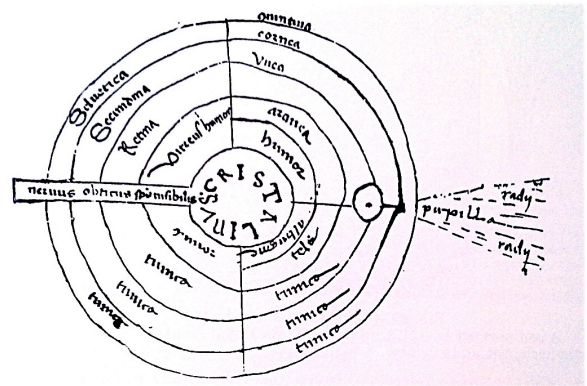


Figura 48. El ojo en la Edad Media. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

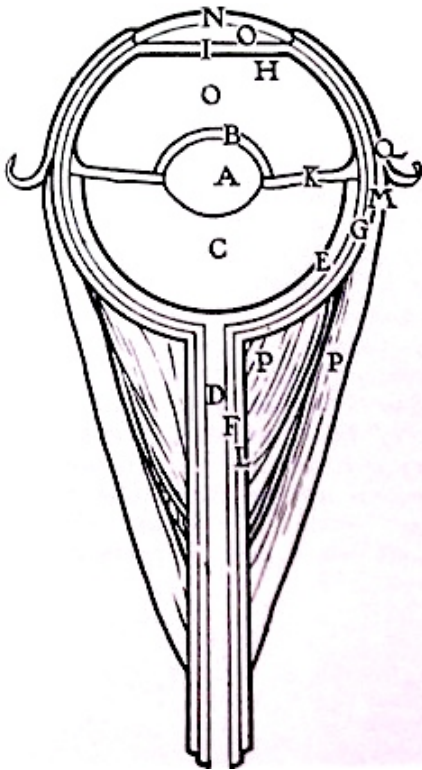


Figura 49. El ojo según Vesalius. C representa el humor vítreo. Retrato de Vesalius. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)



4.5. LA EDAD MODERNA

Cristobal Scheiner fue el primero en aplicar fijadores para el estudio de la anatomía del ojo (Figura 50) (Biedermann, 2002; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Ouwendijk, 2005).

El descubrimiento del microscopio o el uso de lentes que magnificaran la imagen que previamente sólo podía verse con el ojo humano, añadió a las investigaciones anatómicas una nueva dimensión. Con ello, se abrió la puerta a otros conceptos, como los de la histología, y más tarde, el oftalmoscopio y el biomicroscopio (Croft, 2006; La Berge, 1999; Laín Entralgo, 1973; Schickore, 2007).

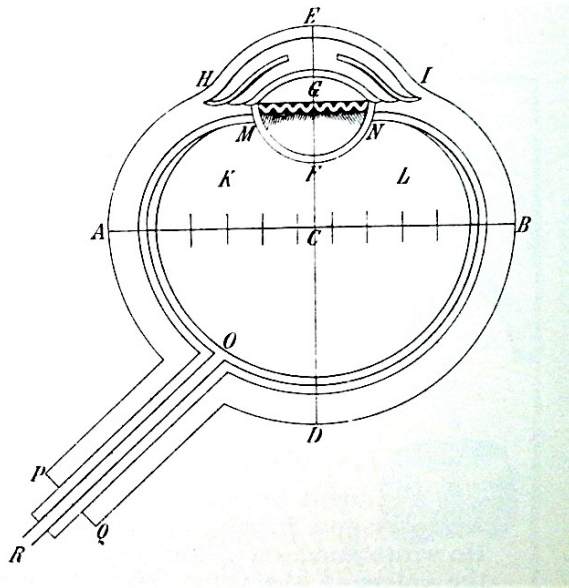


Figura 50. El ojo según Scheiner. Retrato de Scheiner. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

La posibilidad de combinar dos lentes para aumentar de tamaño una imagen había sido mencionada por primera vez por Girolamo Fracastoro en 1538. La idea no se

ejecutó a causa de las dificultades para tallar y pulir lentes con buena terminación. Más adelante, dos fabricantes de gafas, Zaccharias Janssen y su hijo Hans Janssen (c. 1595), descubrieron que tras colocar varias lentes talladas correctamente en un tubo, se podían ver los objetos aumentados. Los primeros microscopios compuestos producidos por los Janssen eran simplemente un tubo de 70 cm de largo y 9 cm de diámetro con una lente en cada extremo. Este instrumento llegó a tener entre 3 y 9 aumentos, dependiendo del tamaño de la abertura del diafragma. Fue posiblemente el antecedente del microscopio compuesto y el telescopio (Figura 51) (Croft, 2006).

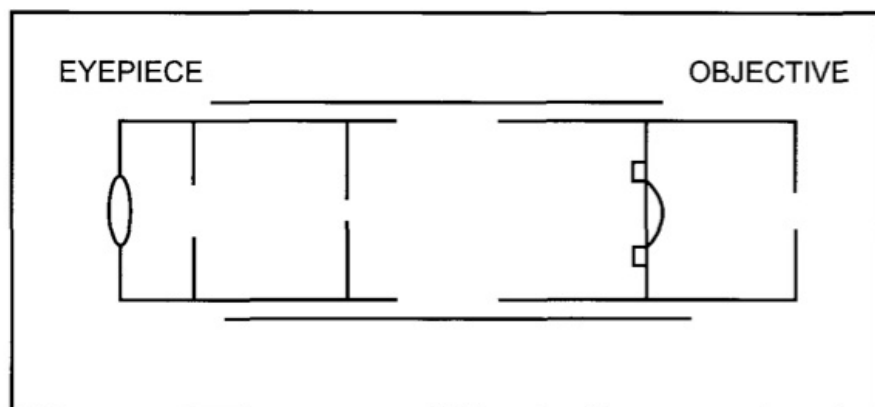


Figura 51. Tubo de Janssen Tomado de Croft (Croft, 2006)

El primero en utilizar la palabra *microscopium* fue Atanasio Kircher (1601-1680), en su libro *Ars magna Lucis et Umbra*, en el que aparece una clasificación de los microscopios de su tiempo (de Liaño, 2001).

En 1665 Robert Hooke describió poros o células en la observación microscópica del corcho. Robert Hooke publicaba en 1665 el libro *Micrographía*, donde describía detalladamente el microscopio por él construido y con el que había descubierto la

circulación de la sangre en los peces (Croft, 2006; Hooke, 2007; Jardine, 2003; Schickore, 2007).

En el microscopio de Hooke se incorporó el tubo de ajuste fino. Aseguró que se veían mejor los organismos del agua si el objetivo del microscopio tocaba la superficie del líquido, sin existir nada de aire entre la lente y el objeto, con lo que descubrió el principio fundamental de los actuales objetivos de inmersión.

Nueve años más tarde, en 1674, Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) creó un microscopio simple con una sola lente, con el que alcanzó posiblemente 270 aumentos, y examinó muchos objetos y sustancias (Figura 52) (Croft, 2006; Darrigol, 2012; Ford, 1991; Schickore, 2007; van Leeuwenhoek, 1800).

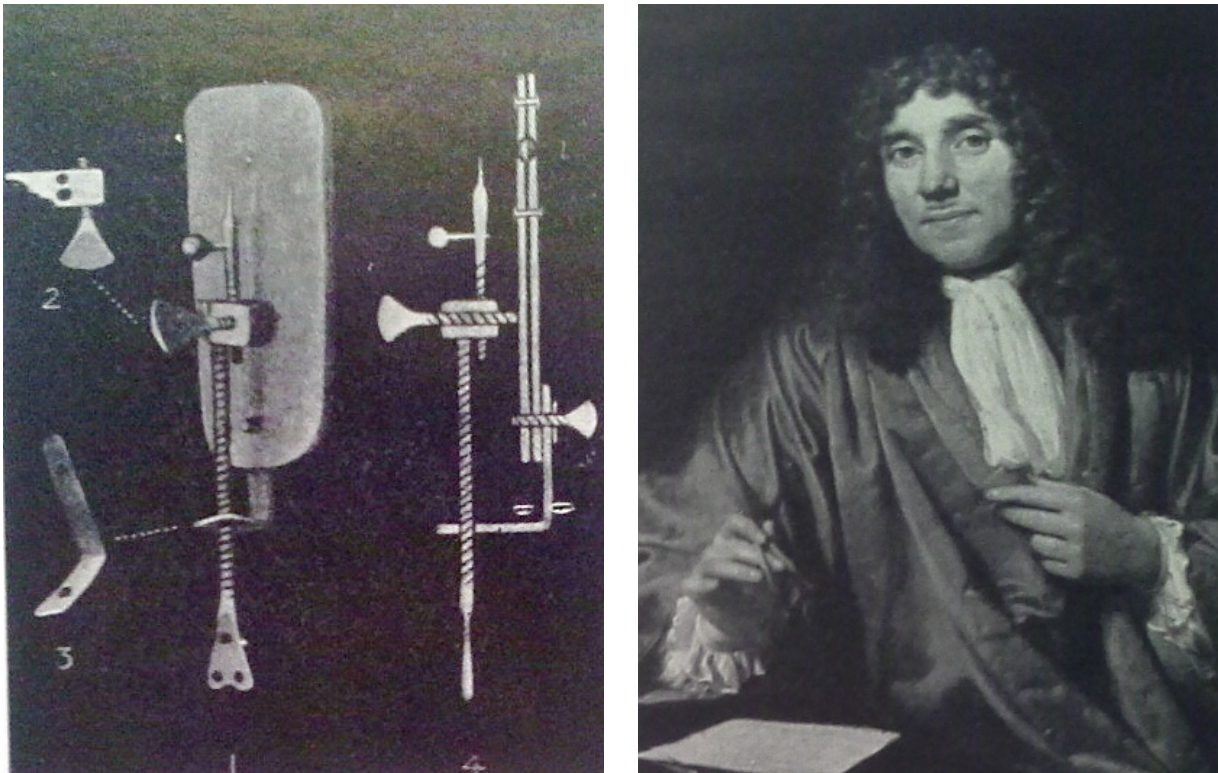


Figura 52. El microscopio de Anton van Leeuwenhoek. A la derecha, su retrato. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

Este importante microscopista holandés, sin ninguna preparación científica, puede considerarse el fundador de la bacteriología. Tallaba él mismo sus lupas sobre esferitas de cristal, cuyos diámetros no alcanzaban el milímetro (su campo de visión era muy limitado, de décimas de milímetro). Con estas pequeñas distancias focales alcanzaba los 275 aumentos. Observó los glóbulos de la sangre, las bacterias y protozoos así como otros seres. Durante su vida no reveló sus métodos secretos, y a su muerte, al menos 26 de sus aparatos fueron cedidos a la Royal Society de Londres.

Los instrumentos de ese período eran capaces de dar imágenes de muy alta calidad. De hecho, los mejores microscopios simples (de una lente) alcanzaban una resolución de hasta dos μm , mucho mejor que la de los mejores microscopios compuestos, de sólo 5 μm . Debemos comentar aquí que el ojo humano tiene una resolución de 100 a 200 μm (Croft, 2006; Darrigol, 2012; Schickore, 2007).

Estos microscopios simples, que constaban de una sola lente, fueron utilizados por los primeros científicos como Hooke y Robert Brown. De hecho, Brown fue probablemente el último científico en hacer trabajo creativo con un microscopio simple, y su observación del núcleo de la célula se erige como uno de los grandes descubrimientos científicos. Además, descubrió el movimiento browniano.

A lo largo del siglo XVIII se hicieron mejoras técnicas pero aún así las imágenes no eran claras y se rodeaban de halos de colores. Estos halos se deben a un problema llamado *aberración cromática*. Cuando la luz se transmite a través de una sustancia, ésta se puede inclinar o refractar variablemente según su longitud de onda, esto es, su color. Ello conlleva que una lente tendrá un enfoque diferente para diferentes colores de luz (Croft, 2006).

Dado que la luz blanca está compuesta de todos los colores, si nos centramos en un objeto, se rodea de un conjunto visible de halos de colores alrededor. La solución a este problema llegó en la década de 1730 cuando Chester More Hall se dio cuenta de que el vidrio *flint glass* dispersaba los colores más que el *crown glass*. George Bass, constructor de telescopios, recibió el encargo e hizo con ellos el primer telescopio acromático. John Dollond, que supo del hallazgo, experimentó con los dos tipos de

vidrio, y en 1759 consiguió a partir de ellos una lente acromática y patentó la idea (Sorenson, 2001; Willach, 1996).

Aunque las lentes acromáticas tuvieron mucho éxito en su aplicación a los telescopios, los diminutos lentes objetivos de microscopios eran mucho más difíciles de fabricar, y no fue hasta después del comienzo del siglo XIX cuando la tecnología los hizo disponibles (Croft, 2006; Schickore, 2007).

En los inicios del desarrollo del microscopio de luz, las secciones de las plantas y los animales se preparaban manualmente, mediante el uso de hojas de afeitar. Para ver los cortes, era importante un espesor de alrededor de 100 μm , a través del cual la luz puede ser transmitida (Bracergirdle, 1978; Minot, 1903).

Los métodos más sutiles de estudio anatómico se utilizaron por primera vez en el siglo XVII. Así, Ruysch (1638-1731) emplea preparaciones inyectables para el estudio del sistema vascular del ojo (Hansen, 1996; Luyendijk-Elshout, 1970; Ruysch, 1744).

Maître-Jan (1650-1725), en 1707, opinaba que el contenido vítreo estaba limitado por una membrana hialoidea, que denominó *membrana del cuerpo vítreo*. Esta membrana descansaba sobre la retina, y en la *ora serrata* se dividía en dos membranas, una que se condensaba alrededor del cristalino, el cual “*l’embrasse de telle forte qu’il ne peut changer de situation*”, y otra que recubría el vítreo anterior tras el cristalino. Esta hipótesis nunca fue demostrada en vítreos frescos, pero la idea se mantuvo durante casi doscientos años casi sin enmiendas (Figura 53) (Maître-Jan, 1740; Derrick Vail, 1952).

La microscopía comenzó a explorar el ojo en fresco, pero se dejó para el siglo XVIII el estudio del ojo congelado, una innovación de Petit. Él describió que el vítreo se disponía como una serie de piezas de hielo, conectadas por fuertes membranas. La combinación de estos métodos dio lugar a la aparición de una anatomía detallada. Petit fue el primero en intentar mediciones de los componentes del ojo (Bell y Bell, 1809).

El canal de Petit fue descrito en 1728. Lo localizó entre las *zonulae* posteriores y la lámina vítrea anterior. Petit lo describió, al rellenarlo de aire, como el “*canal circulaire*

godronné” por su parecido a metal plateado amartillado (Figuras 54 y 55) (Hirschberg et al., 2002; Mark, 2010).

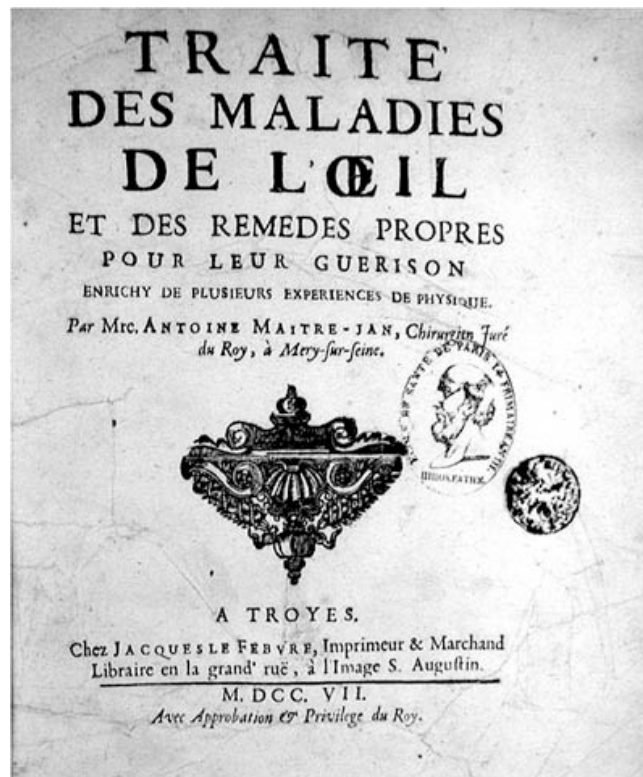


Figura 53. Tratado de las enfermedades de los ojos, de Maître-Jan. Tomado de la Biblioteca Interuniversitaria (BIU santé) de Paris

El propio Petit, que ejercía como oculista en París, lo relata de la siguiente manera (Petit, 1728) :

“J’ai découvert un petit canal autour du cristallin je l’appelle canal circulaire godronné. On ne peut pas le voir qu’en soufflent et lorsqu’il est rempli d’air il s’y fait des plis semblables aux ornemens que l’on fait sur des pieces d’argenterie que l’on nomme

pour cela vaiselle godronné: il est formé par la duplication de la membrane hyaloide, qui est bridée d'espace en espace a peu près égaux par de petits canaux qui le traversent qui ne souffrent pas la même extension que la membrane qui est très flexible, ce qui le fait godronner”

Lo podríamos traducir de la siguiente manera: “He descubierto un pequeño canal alrededor del cristalino que denomino canal circular de plata batida. No puede ser visto a menos que sea insuflado, y cuando está lleno de aire, muestra pliegues que recuerdan decoraciones hechas en piezas de plata, también llamadas barricas de plata batida: está formado por la duplicación de la membrana hialoidea, la cual está cruzada a intervalos más o menos regulares por pequeños canales que ofrecen menos elasticidad que la membrana en sí, que por otro lado es muy elástica, con lo que da un aspecto de plata batida o golpeada”

François Pourfour du Petit (1664-1741) fue un brillante oftalmólogo, anatomista y cirujano nacido en París. Estudió medicina en Montpellier, y luego estudió cirugía en el *Hôpital de la Charité* en París. Estudió anatomía con Duverney y botánica con Pitton de Tournefort. Ejerció como médico militar en el ejército de Louis XIV entre 1693 y 1713; tras la firma de la Paz de Utrecht (1713), volvió a París como médico especialista en oftalmología. Además de sus estudios en anatomía ocular, se interesó por el sistema nervioso autónomo y la médula espinal, en particular la decusación de las pirámides, que describió detalladamente. También destacó en oftalmología clínica y descubrió el síndrome irritativo de Pourfour du Petit, antítesis del síndrome de Horner (Best, 1969; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Kruger, 1963).

Los estudios realizados durante los siglos XVIII y XIX dieron lugar a cuatro teorías diferentes sobre la estructura del cuerpo vítreo: la teoría alveolar de Demours, la teoría lamelar de Zinn, la teoría de sectores radiales de Hannover, y la teoría fibrilar de Bowman y Retzius (J Sebag y Yee, 1998; Tasman y Jaeger, 2007).

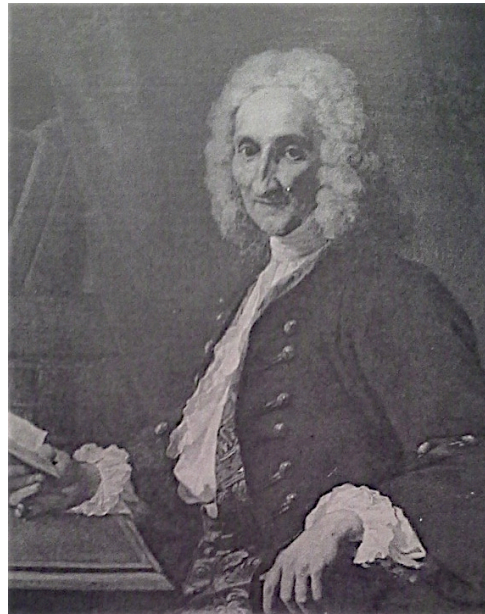


Figura 54. François Pourfour du Petit.
Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

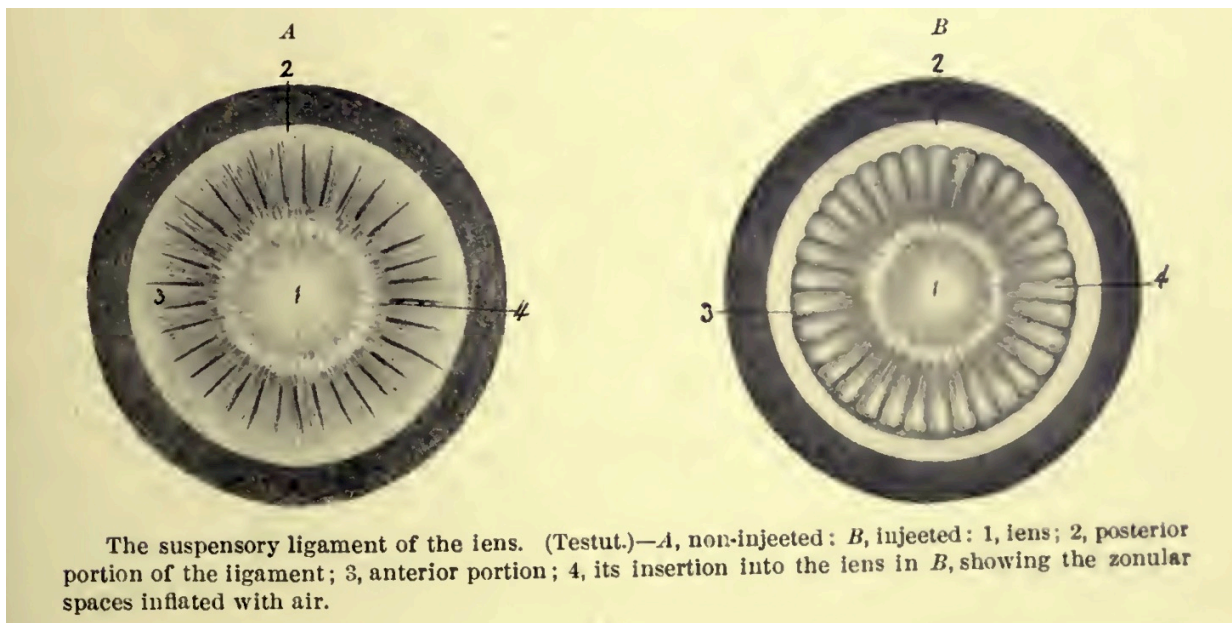


Figura 55. El canal de Petit. A la izquierda, antes de la inyección de aire. A la derecha, tras la inyección. Tomado de Testut (Testut)

En 1741, Demours publicaba en París sus observaciones y desarrollaba la teoría alveolar sobre la estructura del cuerpo vítreo. En su escrito relató que el vítreo está formado por infinidad de alveolos llenos de fluido vítreo y limitados por membranas libremente orientadas. Von Haller (1763-5) apoyó este concepto (Demours; Hirschberg, 1911; J Sebag, 1989c; J. Sebag, 1985, 1987c; von Haller, 1765).

Pierre Demours (1702-1795) era un oftalmólogo nacido en Marsella, educado en Avignon y París y que ejerció la oftalmología durante cincuenta años en París. Sus estudios anatómicos fueron brillantes, en particular en el vítreo y también en la córnea, donde describió su membrana posterior al tiempo que Descemet. Fue médico del Rey de Francia, y su hijo Antoine-Pierre Demours (1762-1836) fue otro gran oftalmólogo, más quirúrgico y menos investigador que su padre (Figura 56) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

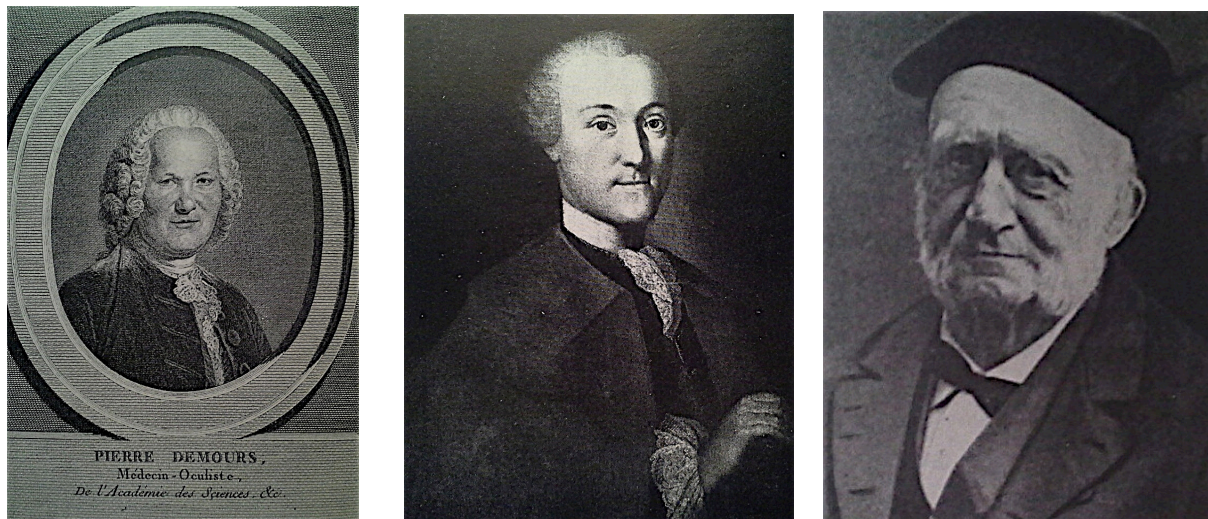


Figura 56. Prominentes investigadores del vítreo: Demours, Zinn y Brücke. A la izquierda, Pierre Demours. En el centro, Johann Gottfried Zinn. A la derecha, Ernst Brücke. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

Uno de los primeros aparatos de corte o microtomo fue inventado en 1770 por George Adams, Jr. (1750-1795), y desarrollado por Alexander Cummings. El corte se hacía con una cuchilla que producía secciones del espécimen, introducido en un cilindro a tal fin (Bracergirdle, 1978; Millburn, 2000; Minot, 1903).

Johann Gottfried Zinn (1727-59) fue un prominente anatomista y botánico alemán que trabajó en Berlin y Göttingen y que con 26 años (1753), pocos años antes de morir, hizo una descripción profunda y clara de la *zonula*, estructura que diferenció del vítreo. Opinó que la *zonula* era un grupo de membranas entre el cuerpo ciliar y la cápsula del cristalino con una función suspensoria. Sobre el vítreo escribió que era una estructura diferenciada que iba directamente desde la región de la *ora serrata* a la periferia del cristalino. Debido a sus brillantes aportaciones, la *zonula* se denomina también ligamento zonular de Zinn (Figura 56) (Bornfeld et al., 1974; Hirschberg, 1911; Seland, 1992; Streng, Ruprecht, y Wittern, 1991; Zinn, 1753; Zinn y Wrisberg, 1780).

Albinus, según investigaciones actuales de Remky (1990), fue el primer científico que en 1775 describió una región o canal especial, adyacente al ecuador del cristalino. Más tarde, este canal sería estudiado de nuevo por Hannover, en 1845 (F. B. Albinus, 1775; F.-B. Albinus, 1775; Hannover, 1845; Remky, 1990).

Poco después, se publicaba en Göttingen la obra magna de Zinn, en 1780, que incluía la teoría lamelar, y describía el vítreo como una estructura similar a las capas de una cebolla. Las disecciones y estudios histológicos con fijadores tisulares de Von Pappenheim (1842) y Ernst Brücke (1843), corroboraron finalmente esta teoría (Figura 56) (Brücke, 1843; Von Pappenheim, 1842; Zinn y Wrisberg, 1780).

4.6. LA EDAD CONTEMPORÁNEA (A PARTIR DE 1789)

4.6.1. Los inicios histológicos (1789-1849)

El siglo XIX fue una época de gran creatividad en el desarrollo del microscopio óptico. Con ello, fue posible el desarrollo de investigaciones morfológicas en el ojo (Bracergirdle, 1978; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973; Minot, 1903).

En 1814, Martegiani descubrió que la región posterior del canal hialoideo estaba libre de sustancia vítrea (Martegiani, 1814).

Jules Germain Cloquet (1790-1883) describía en 1818 el canal que lleva su nombre, en una memoria publicada en París —de casi 30 páginas—, sobre la formación de la membrana pupilar y el círculo arterial menor del iris y titulada “*Mémoire sur la membrane pupillaire et sur la formation du petit cercle artériel de l’iris*”. Describió un canal que iba desde la cabeza del fascículo óptico hasta la región retrolental, con un curso recto en el ojo fetal y que contenía la arteria hialoidea. Hoy se cree que no representa un canal real, sino una región de densidad tisular muy baja (Figura 57) (Cloquet, 1818; G. Eisner, 1975b; Loukas, El-Sedfy, Tubbs, y Wartman, 2007; Thimons, 1992).

La era de la histología del microtomo o *Era del microtomo* fue iniciada por el alemán Mayer, quien implementó la palabra “histología” en 1819 (Mayer, 1819).

Una causa de la distorsión óptica que había que superar en microscopía, se llamaba aberración esférica. Esta distorsión es debido al hecho de que la luz del objeto que atraviesa el borde de la lente, no tiene exactamente la misma distancia focal que la luz que viene a través del centro de la lente. Había dos enfoques para resolver este problema. Uno era usar lentes de menos curvatura, lo que limitaba la ampliación de la imagen. El otro es insertar una pequeña abertura para limitar el ángulo de la luz. Esto limitaba la resolución. El problema fue resuelto en 1830 por Joseph Jackson Lister (padre de Lord Joseph Lister, quien descubrió técnicas antisépticas en cirugía). Lister

mejoró las aberraciones del primigenio microscopio compuesto con el uso de lentes débiles y delgadas, separadas por distancias calculadas (Croft, 2006; Darrigol, 2012; Lister, 1815).

Algunas fuentes atribuyen el desarrollo del primer microtomo práctico al gran fisiólogo e inventor checo, Jan Evangelista Purkyně (c. 1832) (Figura 57) (John, 1953).

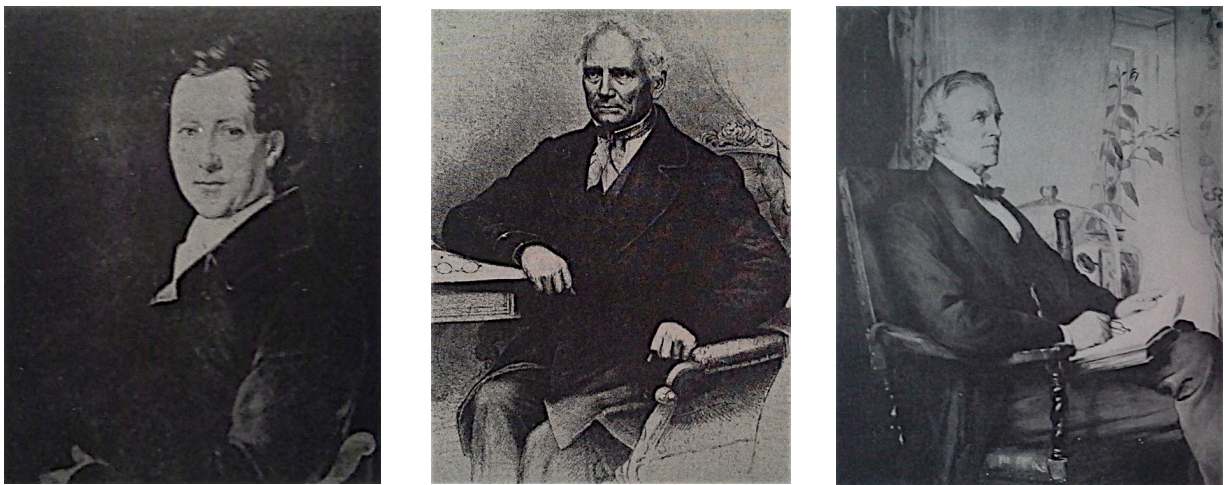


Figura 57. Prominentes investigadores del vítreo: Cloquet, Purkyně y Bowman. A la izquierda, Cloquet. En el centro, Purkyně. A la derecha, Bowman. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

En 1835, Andrew Prichard desarrolló un modelo de microtomo de vibración que evitaba la intervención directa de la mano del técnico (Croft, 2006; G. M. Smith, 1915).

En 1839, C. Chevalier propuso la palabra “microtomo” para el instrumento de corte de secciones finas de especímenes en microscopía (Mohammed y Arishiya).

En 1839, Theodor Schwann propuso la teoría celular, que describiremos más adelante (Baker, 1948; Schwann, 1839).

Hannover (1840) describió la existencia de células en el cuerpo vítreo por primera vez (Hannover, 1852; J Sebag, 1989c).

Henle, en 1841, describió los “citoblastos” o corpúsculos celulares del cuerpo vítreo y confirmó los hallazgos de Hannover un año antes (Henle, 1841).

Las disecciones y estudios histológicos de Von Pappenheim (1842) y Ernst Brücke (1843) corroboraron la teoría lamelar de Zinn (Brücke, 1843; Von Pappenheim, 1842).

Von Pappenheim (1842) fue uno de los primeros investigadores en usar un fijador, en concreto carbonato potásico. En sus observaciones detectó una aparente estructura vítrea en forma de capas de cebolla.

Ernst Brücke, un año después, usó acetato de plomo y demostró que la estructura vítrea tenía un diseño similar a membranas concéntricas, hecho que corroboró mediante la congelación de un espécimen. En este punto vale la pena recordar a Ernst Brücke (1819-1892). Comenzó siendo asistente de Johannes Müller, el gran fisiólogo de Berlín, para luego ser profesor de fisiología en Königsberg y posteriormente de fisiología y anatomía en Viena (Figura 56) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

Destacamos aquí también al gran Adolph Hannover, oftalmólogo y anatomista danés. Nacido en Copenhague el 24 de noviembre de 1814, estudió en París y Berlín, y es en esta ciudad donde fue ayudante de investigación del famoso profesor Johannes Müller. Luego ejerció como cirujano militar, así como médico en el Royal Frederiks Hospital y como profesor privado en anatomía patológica. En 1840 usó por primera vez el ácido crómico como fijador del tejido nervioso y la retina. Además, descubrió las células ganglionares de la retina. En dos ocasiones perdió oposiciones a cátedra, frente a Fenger y a Ibsen. También, en dos ocasiones, 1856 y 1878, recibió el *Monthyon Prize* del Instituto de Francia por sus investigaciones en anatomía ocular. Falleció en 1894 (Bynke, 1987; Hirschberg et al., 2002).

Hannover, en 1845, desarrolló una nueva teoría de la estructura del vítreo, la de sectores radiales, en la que se pueden observar múltiples *septa* que delimitaban triángulos radialmente orientados, de manera similar a la sección de una naranja. Hannover contó 180 radios o *septa* en el cuerpo vítreo del hombre, en secciones frontales tratadas con ácido crómico. Una línea circular dividía al vítreo en dos porciones: una pequeña, central y sin estructura —amorfa—, y otra periférica y septada.

Los cortes sagitales que pasaban justo entre sectores, demostraron una superficie homogénea que correspondía con la sección de los *septa*. Schwalbe, en sus investigaciones, sólo contó 37 de estos *septa*, a diferencia de Hannover (Hannover, 1845).

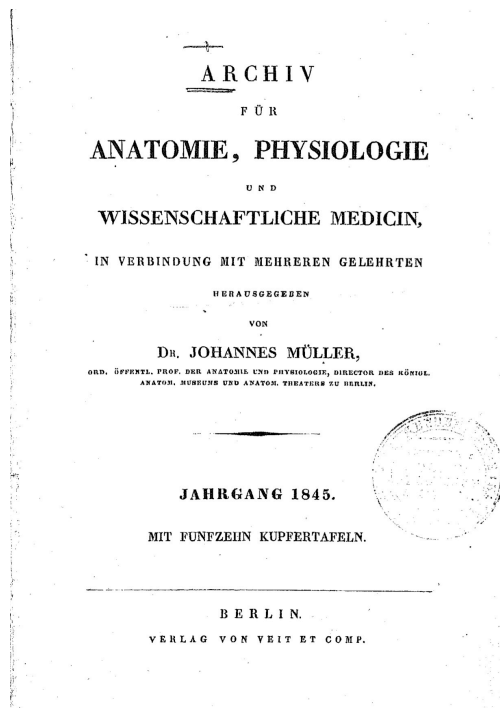


Figura 58. Hannover y sus estudios sobre el vítreo. **A la izquierda**, Hannover publica en la revista *Archiv für Anatomie, Physiologie*, varios artículos, entre ellos uno sobre el vítreo y el canal de Petit y otro sobre los ojos colobomatosos. También aparecen muchos artículos de la mayoría de autoridades de la época, principalmente alemanas, como Brücke, Helmholtz, Henle, Gerlach, Müller, Kölliker, Krause, Retzius o Reichert. Tomado de Hannover (Hannover, 1845). **A la derecha**, retrato de A. Hannover. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

Hannover, en 1845, al igual que Maître-Jan, opinó que el contenido vítreo estaba limitado por una membrana hialoidea. La definió como una estructura cuticular necesaria para evitar el escape de fluidos, fija a la región ciliar y a los márgenes del disco óptico. En su interior, encerraba las fibras y el humor vítreos.

Por otro lado, Hannover opinaba que el canal hialoideo no existe como tal, sino que está obliterado en parte de su recorrido, en la vida postnatal. También se fijó en una región diferenciada previamente por Albinus; para ello, observó ojos fijados en ácido crómico, usual en esta época. Hannover delimitó el espacio entre la región zonular anterior y posterior (Figuras 58 a 60).

Según Hannover, el espacio lo definió como:

“Dieses Blatt überzieht erst den nicht gefalteten Theil des Corpus ciliare, darauf die Processus ciliares, giebt dann ein Blatt ab, welches die hintere Wand des Canalis Petiti bildet, scheidet weiter nach vorn auf den Processus ciliares und giebt zuletzt ein Blatt ab, welches die Vordere Wand desselben Kanals bildet. Der Durchschnitt des Canalis Petiti ist deshalb nicht dreieckig, wie man ihn gewöhnlich abbildet, sondern trapezoidal; die hintere Wand ist etwas breiter als die vordere, die innere, welche von der Seite der Linse gebildet wird, ist bedeutend breiter als die äussere Wand, die einem Theile der Processus ciliares angehört.”

Es decir, “esta capa primero cubre la parte no *plicata* del cuerpo ciliar, continúa sobre los procesos ciliares, y subsecuentemente da una capa que forma la pared posterior del canal de Petit; se divide de nuevo más anteriormente a los procesos ciliares y finalmente da una capa que forma la pared anterior del mismo canal. La forma del canal de Petit, por lo tanto no es triangular, como pareciera, sino más bien trapezoidal; la pared posterior es ligeramente más ancha que la anterior, y la interior, que se forma a lado de la lente es considerablemente más ancha que la pared exterior, que pertenece en parte de los procesos ciliares.” (Bynke, 1987; Hannover, 1845, 1852; Kharlap, Shchegoleva, Andzhelova, y Fakhrutdinova, 2012; Le Goff y Bishop, 2008; Mayne, Brewton, Wright, y Ren, 1991; Pau, 1982; Remky, 1990; J Sebag, 1989c; J. Sebag, 1985, 2008; J. Sebag y Balazs, 1989; Slezak, 1964).

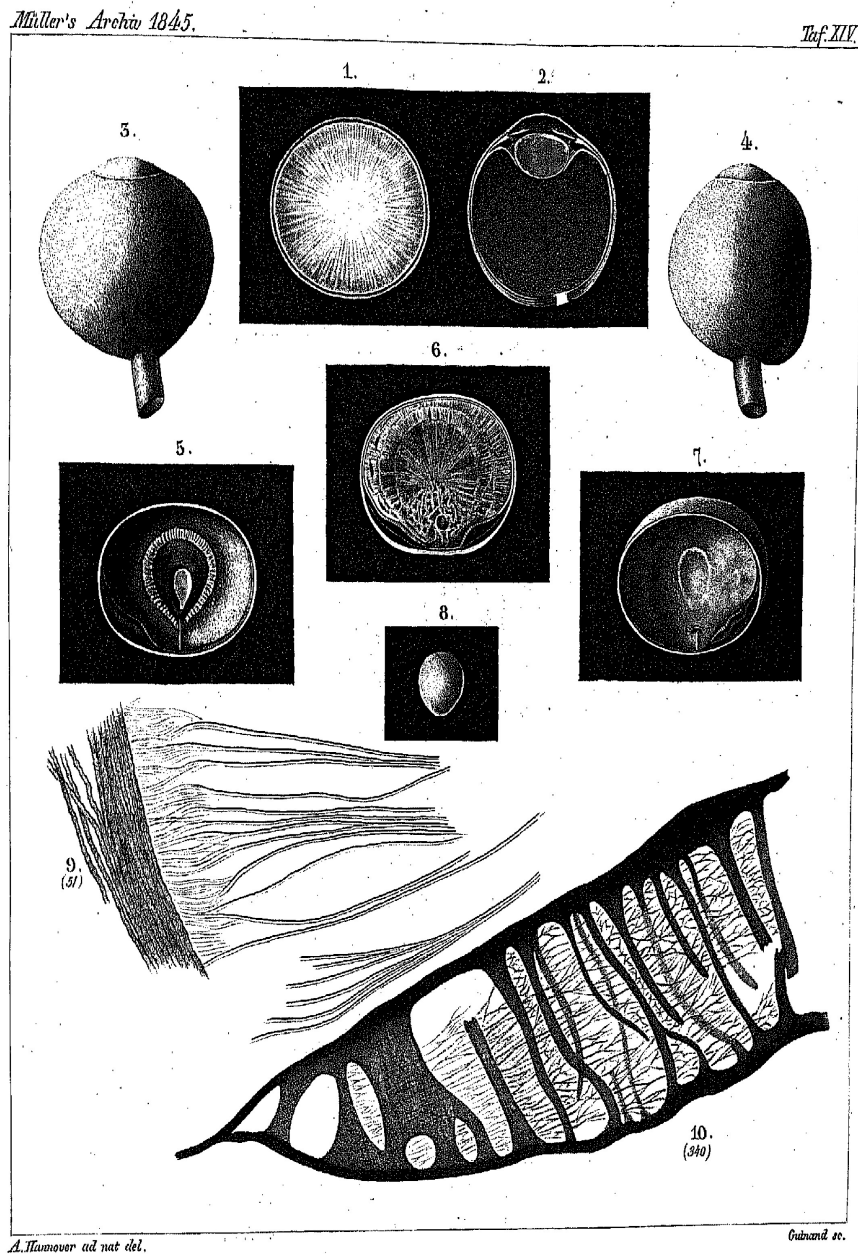


Figura 59. Plancha con dibujos de Hannover sobre el vítreo. Hannover publica en la revista *Archiv für Anatomie, Physiologie* esta plancha con dibujos relacionados con varios artículos publicados por Hannover. Las publicaciones antiguas incluían paneles de cobre con los dibujos del autor. La figura 1 es para el corte vertical o coronal del vítreo. La figura 2 es para el corte horizontal o axial del ojo y Hannover describe aquí el canal de Petit. Las figuras restantes están dedicadas a otro artículo que se incluyó en la revista y en la que Hannover investiga los ojos colobomatosos. La figura 6 se refiere a la estructura del vítreo en un ojo colobomatoso. Tomado de Hannover (Hannover, 1845)

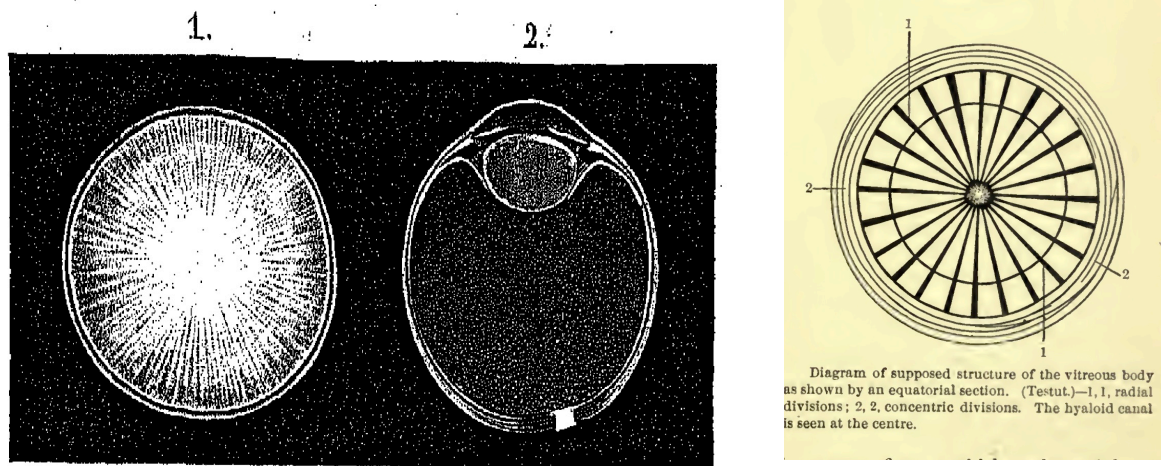


Figura 60. Grabados de Hannover. A la izquierda, Hannover publica en la revista *Archiv für Anatomie, Physiologie*, estos grabados sobre el ojo humano. Marcado con el número 1 se puede observar la representación de un corte frontal a través del ecuador del ojo, donde se aprecian las divisiones radiales y las divisiones concéntricas del vítreo de un ojo fijado varios meses en cromato. Llegó a contar 180 líneas radiales. Con el número 2, Hannover representa el canal trapezoidal de Petit a los lados del cristalino, en este ojo cortado transversalmente. Lo describe con detenimiento en su artículo. Tomado de Hannover (Hannover, 1845). A la derecha, esquema del cuerpo vítreo siguiendo estas concepciones, que aparece en el gran tratado de anatomía de Testut (Testut)

Donders, en 1847, coincide con Henle en la observación de unos corpúsculos en el cuerpo vítreo (Donders, 1847; J. Szirmai y E. Balazs, 1958).

Bowman (1848), publicó en Dublín observaciones microscópicas que le llevaron a crear la teoría fibrilar. Para él, el vítreo se estructuraba en finas fibrillas con gránulos nucleares. Sin embargo, Bowman atribuyó sus patrones observados —y los de previos investigadores— a artefactos de precipitación de base físicoquímica y no a una estructura anatómica real (Figura 57) (E. A. Balazs, 1973; Bowman, 1848; Friedenwald y Stiehler, 1935; Pau, 1982; W. Schwarz y Schuchardt, 1950; J. Sebag, 1985).

Sir William Bowman (1816-92) fue uno de los más importantes anatomistas del ojo en la historia de la Medicina. Apoyándose en la incipiente aplicación del microscopio óptico al estudio del cuerpo humano, y conociendo la doctrina celular de Schwann desde 1839, se convirtió en un pionero de las investigaciones histológicas. Descubrió una enorme cantidad de hechos anatómicos entre 1838 y 1845, que publicó en dos

importantes libros, la *Enciclopedia de anatomía y fisiología* y *La anatomía fisiológica y fisiología del hombre*; el editor fue Todd, profesor de fisiología y anatomía general y patológica del *King's College*, en Londres. Con 25 años, Bowman fue nombrado *Fellow of the Royal Society*, y un año después recibió la Medalla Real de la Sociedad. También fue un gran oftalmólogo clínico y quirúrgico. Baste recordar que sus novedosas descripciones sobre anatomía ocular, del músculo o del riñón, fueron hechas sin microtomos, tinciones o materiales de montaje específicos, y alcanzaron precisión sorprendente (Chance, 1924; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

Schöler en 1848 creía que el vítreo era un producto celular, un tipo especializado de tejido conectivo areolar; por lo tanto, opinó que el vítreo debía tener un origen mesodérmico (Schoeler, 1848).

4.6.2. Continuidad histológica y observación *in vivo* (1850-1945)

4.6.2.1. La Edad de Oro de la microscopía óptica

En torno a 1850 despuntó la figura de Rudolf Virchow (1852); observó células en el interior del vítreo y opinó que el vítreo era de origen mesodérmico (R Virchow, 1852).

Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) fue profesor de patología en Würzburg y más tarde en Berlin. Aparte de sus investigaciones sobre el cuerpo vítreo y sus células, sus intereses se centraron en el campo de la patología y su crucial desarrollo de la revolucionaria doctrina de la patología celular, publicada en 1858. El concepto se basaba en que *la célula es la unidad de la enfermedad*. Esta idea es paralela a la de la anatomía celular, también conocida como teoría celular de Theodor Schwann de Berlin. Así es como la célula, ya conocida desde la aparición del microscopio óptico por los primeros trabajos de Robert Hooke y Marcello Malpighi, se consideró ya por Mathias Schleiden, en el mundo botánico, como el último elemento morfológico del que todas las plantas estaban hechas. Posteriormente, se extendió la idea a todo el mundo

biológico, gracias a Theodor Schwann. Virchow extrajo el corolario de que la célula era la unidad o elemento final de la enfermedad. A partir de estas ideas, la citología y la citopatología han emergido como ciencias definidas y especiales (Figura 61) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973; Rudolf Virchow, 1858).

Doncan (1854) observó también células en el interior del vítreo y las asoció a su síntesis (Doncan, 1854).

Por esta época, emergía el primer condensador específico para campo oscuro, que fue producido por Francis H. Wenham y George Shadbolt en 1855. La microscopía de campo oscuro se desarrolló a partir del descubrimiento del uso de la iluminación oblicua. Posteriormente, la adición de discos opacos y el desarrollo de un condensador específico, perfeccionó la microscopía de campo oscuro (Gage, 1920; George Shadbolt, 1857; Michael, 1941).

En 1861, un físico Irlandés llamado John Tyndall (1820-1893) descubrió el fenómeno que lleva su nombre, el efecto Tyndall. Consiste en que cuando un haz de luz relativamente angosto pasa a través de un coloide, como son las partículas de polvo que están en el aire, éstas desvían la luz y aparecen como pequeñas y brillantes manchas de luz. La desviación de la luz en un coloide se basa en que las partículas reflejan la luz produciendo un haz visible de luz. Este fenómeno es de suma importancia en el estudio del cuerpo vítreo humano, como veremos más adelante. Tyndall también estudió aspectos de la microbiología y negó la teoría de la generación espontánea, al igual que Louis Pasteur (Figura 61) (Eve, Creasey, baron Schuster, y Tyndall, 1945; Gentry, 1997; Tyndall, 1861).

La técnica histológica mejoró drásticamente a partir de 1864, con la inclusión de los tejidos en parafina, gracias a Klebs (Bracergirdle, 1978; Croft, 2006; Klebs, 1869).

Wilhelm His, Sr. (1865), parece ser el primero en desarrollar un microtomo realmente eficaz para la investigación diaria. Así, en su *Beschreibung eines Mikrotoms*, Wilhelm escribió: “El aparato ha permitido una precisión en el trabajo por el cual puedo lograr secciones que con la mano no me es posible crear. Es decir, ha permitido la

posibilidad de lograr secciones continuas de objetos en el curso de la investigación.” (Bracergirdle, 1978; His, 1870; Minot, 1903)

En 1865, Iwanoff distinguió tres tipos celulares de células subhialoideas, idea generalmente respetada los siguientes cincuenta años. Así, observó las células no sólo con fijación y tinción, sino también con muestras supravitales; con ello, halló un tipo de células redondas con citoplasma granular, otro de células de forma irregular con filamentos y, por último, una variante de células con grandes vacuolas intracitoplasmáticas (Iwanoff, 1865).

Alexander Iwanoff (1836-1880) fue un oftalmólogo ruso especialmente activo en las investigaciones sobre la inflamación intraocular. Debido a sus hemoptisis, se le recomendó viajar a Europa para mejorar su salud en climas menos adversos que el de Rusia. Con ello, pudo estudiar oftalmología y trabajar con Knapp en Heildeberg, von Arlt en Viena y, finalmente, Heinrich Müller en Würzburg. Aprendió también las técnicas de microscopía ocular. En 1867 consiguió el doctorado en San Petersburgo y en 1869 la plaza de profesor de oftalmología en Kiev. Once años después moriría debido a su quebradiza salud. A pesar de ello, aportó mucho a la oftalmología de aquella época, en particular sobre la estructura y patología del vítreo y de la superficie ocular. Pero sus extensos trabajos en los cambios patológicos de la retina en la inflamación, que aparecieron entre 1864 y 1871, fueron sus más memorables y brillantes estudios (Figura 61) (Hirschberg et al., 2002).

En 1866 Carl Zeiss contrató a Ernst Abbe (1840-1905) como director de investigaciones en su fábrica. Abbe hizo diferencias entre magnificación y resolución, comentó que los fenómenos de difracción ocultan los detalles de cualquier objeto más pequeño que la mitad de la longitud de onda de la luz que se utiliza para la iluminación, y en 1869 creó una importante mejora, el condensador Abbe (Figura 61) (Gilgenkrantz, 2011; Murdin, 2000).

Smith (1868) finalmente aunó las dos previas teorías sobre la estructura del vítreo en una sola, de tal manera que para Smith, el vítreo central se organizaba en sectores

radiales y el vítreo periférico presentaba exclusivamente láminas concéntricas (D. Smith, 1868).

En particular, Smith usó una técnica especial, que consistía en dejar pudrirse el ojo humano durante 5 días, para luego disecar el vítreo, suspenderlo en agua y observarlo con sus ojos. Con esta aparentemente burda técnica, pero valiéndose de una detenida observación, Smith describió en dirección anteroposterior unas diez membranas, lamelas o segmentos circulares en el vítreo periférico, que se cubrían unos a otros y se fusionaban en sus bordes. Sin embargo, desde una observación lateral, las membranas o lamelas iban desde la región perilenticular hasta el área de la cabeza del fascículo óptico. Tras la sección de los cuerpos vítreos, la estructura membranosa concéntrica periférica desaparecía en el centro vítreo o medular, donde sólo demostró un retículo de fibras.

Blix (1868) apoyó la teoría fibrilar de Bowman, pero opinaba que los gránulos nucleares eran realmente las intersecciones fibrilares (Blix, 1868).

Stilling (1869) e Iwanoff (1872) modificaron la teoría lamelar en el sentido que sólo el tercio periférico del vítreo tiene esa estructura. Así, describieron un patrón central radial visible como un árbol ramificado, denominado “*orange slice*” en inglés; y otro patrón más periférico en forma de anillos, conocido como “*onion peel*” también en inglés (Iwanoff, 1865, 1868, 1872; Stilling, 1869).

Stilling, en 1869, delimitó el canal de Cloquet mediante la disección de ojos frescos hasta la consecución de la unidad lente-vítreo y el posterior uso de tinciones (Azul Berlin o carmín); Stilling prefería inyectarlas a través del fascículo óptico, o incluso las aplicaba directamente sobre la región de Martegiani. Una variación técnica se basaba en la aplicación directa de dichas sustancias en superficies cortadas — mediante microtomos— de vítreos más compactos, propios de la infancia o de ciertos animales (Stilling, 1869).

Stilling demostró que, en el hombre, el canal central se desarrolla a partir del octavo mes fetal tras la regresión de la arteria hialoidea. Observó en niños de pocos meses de edad un canal de 2 mm de amplitud, mientras que en especímenes de

jóvenes y adultos, descubrió su progresiva expansión en el cuerpo vítreo. Además, Stilling, tras inyectar líquidos de tinción, demostró que el canal estaba separado del cristalino por una membrana o capa, mientras que no ocurría así en el área de Martegiani. Por último, describió membranas vítreas alrededor del canal que cruzaban el cuerpo vítreo, con lo que limitaban espacios llenos de líquido (Stilling, 1869).



Figura 61. Prominentes investigadores del vítreo en la Edad Contemporánea. De izquierda a derecha. Fila de arriba: Rudolf Virchow, Tyndall e Iwanoff. Fila de abajo: Abbe, Stilling y Hans Virchow. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961; Stewart Duke-Elder, 1962)

Jakob Stilling (1842-1915) fue un importante oftalmólogo alemán de Kassel. Estudió en París, Würzburg, Berlín, Viena, y Turín. Alcanzó el puesto de profesor titular de la universidad de Estrasburgo hasta su retiro (Figura 61).

Schwalbe, en 1870, confirmó los hallazgos de Stilling con la inyección de sustancias a través del fascículo óptico. También se fijó en el hecho de que las fibrillas eran evidentes microscópicamente, aunque él nunca había sido capaz de descubrir éstas en espécimen fresco alguno (G Schwalbe, 1870a, 1870b; Gustav Schwalbe, 1870).

Retzius, en 1871, publicó un artículo titulado *Om membrana limitans retinae interna*. En dicho artículo describía estructuras fibrosas que parecían emerger del vítreo anterior periférico y se organizaban de forma concéntrica y ordenada en la perifería; pero en el centro adoptaban un patrón más suelto, en forma de *cauda equina* alrededor del canal de Cloquet, los llamados “*haces de Retzius*” (Figura 62) (Gust Retzius, 1871).

Lieberkühn (1871-2) opinaba que el vítreo procedía de las membranas basales de la retina y el cristalino (Lieberkühn, 1872).

Iwanoff, en 1872 y Merkel, en 1874, convergieron en la idea de que la membrana hialoidea es una lámina limitante o capa gruesa de fibras vítreas paralelamente ordenadas, que recubriría los límites del cuerpo vítreo y el canal de Cloquet (Iwanoff, 1872; Merkel, 1874).

La observación de los tejidos se impulsó por entonces, con el empleo de colorantes tisulares. Así, como ejemplos paradigmáticos, tenemos a Bohmer, que desarrolló la tinción con hematoxilina en 1873; y a Busch, que también aportó la idea de la tinción doble de hematoxilina y eosina, en 1880 (Cook, 1997; Croft, 2006).

Henle confirmó, con sus estudios en ojos fijados y bajo microscopía óptica, las ideas de Maître-Jan en relación con la división de la membrana hialoidea en la *ora serrata* (Henle, 1873).

Schwalbe, en 1874, opinó que las células descritas en el vítreo por otros autores son realmente macrófagos itinerantes, denominadas por entonces “*Wanderzellen*” (G. Schwalbe, 1874).

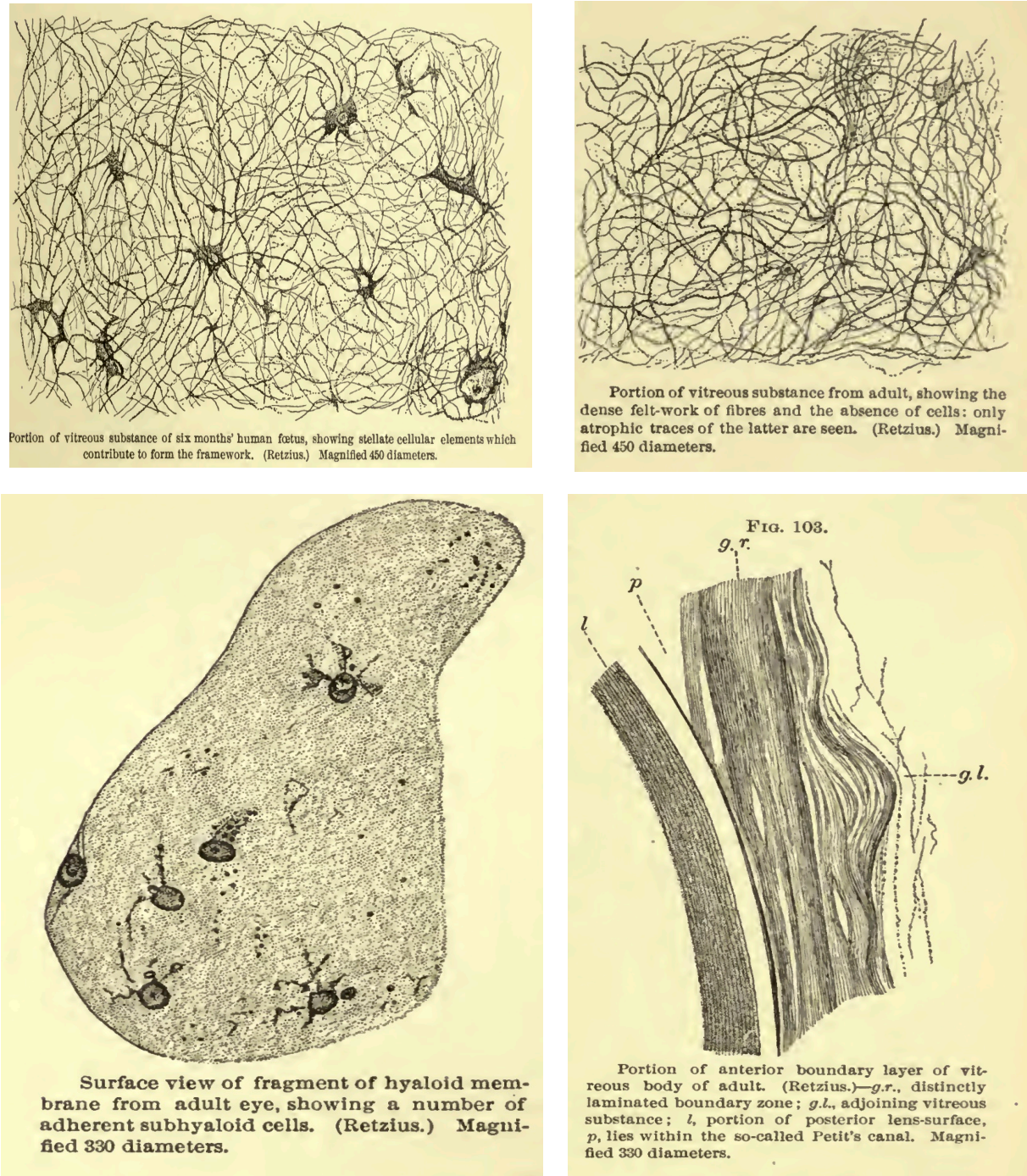


Figura 62. Estudios histológicos de Retzius. **Arriba izquierda:** Cuerpo vítreo de feto humano de 6 meses de edad gestacional en el que se ve una gran red fibrilar con células estrelladas (x 450) **Arriba derecha:** Cuerpo vítreo de adulto en el que se ve la red fibrilar con práctica ausencia de células. (x 450) **Abajo izquierda:** Membrana hialoidea de adulto en la que se aprecian células subhialoideas adheridas (x 330) **Abajo derecha:** Vítreo anterior de ojo adulto en el que se ve una región laminada, gr = lamina hialoidea anterior, gl= fibrillas vítreas, l= cristalino y p = canal de Petit. (x 330) Tomado de Norris (Norris & Oliver, 1897)

Kessler, en 1877, creía que los componentes mesodérmicos que crean el vítreo entraban a través de la fisura óptica. También desarrolló la hipótesis humoral, en la que se dice que el cuerpo vítreo procedía de una extravasación de sustancia proteica, procedente en su mayor parte de los vasos hialoideos (Kessler, 1877).

Von Kölliker, 1879 y más tarde, Angelucci en 1881, apoyaban las ideas previas de R. Virchow y otros estudiosos, y reafirmaron la idea de que el vítreo tenía origen mesodérmico (Angelucci, 1881; von Kölliker, 1879).

Von Gerlach (1880) verificó los hallazgos iniciales de Smith sobre la estructura mixta del vítreo (von Gerlach, 1880).

En esta época, se empezó a usar una nueva técnica histológica para el manejo de algunos tejidos, incluido el vítreo: la inclusión en celoidina (Duval 1879; Schiefferdecker, 1882).

Wieger (1883) describió en su tesis el canal de Petit y el ligamento hialoideocapsular; también admitió que Hasner, en 1851, fue el primero en observar una estructura que más tarde se denominaría espacio de Berger.

En su excelente tesis doctoral *Über den Canalis Petiti und ein Ligamentum hyaloideocapsulare*, Wieger describió el espacio retrolental de Hasner comentando que *“la lámina hialoidea se divide en dos lamelas, siendo la posterior más débil; ésta continúa hacia el borde del cristalino y se inserta circularmente en la periferia de la cápsula posterior. Dentro de este círculo, en la fosa patelar, la cápsula y la hialoides parecen estar totalmente separadas, y las dos membranas solo se rozan de forma similar a dos capas de una membrana serosa”* (Wieger, 1883).

Así lo relata el mismo:

“Das Verhältnis beider Membranen zu einander ist folgendes: nach erfolgter Trennung der Hyaloidea in zwei Lamellen setzt sich die hintere schwächere —die eigentliche Fortsetzung der Hyaloidea— gegen den Linsenrand hin fort und heftet sich in Form einer Kreislinie an die Peripherie der hinteren Kapselwand. Innerhalb dieses Kreises, in der tellerförmigen Grube, erscheinen dagegen Kapsel und Hyaloidea wider

vollkommen von einander getrennt, und es berühren sich beide Membranen nur in der Weise, wie zwei Blätter einer Membrana serosa.”

El ligamento hialoideocapsular fue descubierto por Wieger y descrito por él mismo en su tesis. Según sus estudios, el ligamento separaba el espacio de Berger del canal de Petit y era una estructura circular centrada en la cara posterior del cristalino, en su cápsula posterior. Su borde periférico parecía ser más fuerte que el central.

Así, Wieger nos comenta:

“Die hintere Wand des Canalis Petiti wird durch die Hyaloidea gebildet, welche, vor der ora serrata als freies Blatt abgehend, nach der hinteren Wand der Linsenkapsel zieht, und sich an derselben ein Millimeter vom Rande der Linse entfernt ansetzt. Diese Anheftung geschieht vermitteltst eines Ligamentes, welches kreisrund, dichter als seinen Umgebung, nach Anwendung von gewissen Reagentien weiss erscheint, in der Substanz der Hyaloidea selbst verläuft, und offenbar eine Verstärkung dieser Membran darstellt.”

Es decir, “la pared posterior del canal de Petit está formada por la hialoides, la cual da una capa libre anterior a la *ora serrata*, sigue visible hasta la pared posterior de la cápsula lenticular, y se inserta a un milímetro del borde del cristalino. Esta inserción se detecta como un ligamento de forma circular, más sólido que los tejidos de alrededor, se blanquea ante ciertas sustancias, se adentra en la sustancia del vítreo y parece representar una consolidación de esta membrana.”

Wieger describió también en su tesis la *fossa patellaris* (1883). La *fossa patellaris* era la región ligeramente cóncava de la lámina hialoidea central, que se mantenía separada de la cápsula posterior del cristalino por el espacio retrolental.

Según describía Emil Berger, de la universidad de Graz, en su *Tratado de anatomía del ojo* (1887), Germain Wieger publicó su disertación en Estrasburgo, bajo la

tutela del famoso profesor Waldeyer, a la sazón jefe del laboratorio de anatomía patológica de la universidad de Estrasburgo (Berger, 1887).

La tesis de Wieger cayó durante largo tiempo en el olvido, como afirman Albrecht y Eisner en su artículo *The hyalo-capsular zonula*, de 1982 (Albrecht y Eisner, 1982).

El propio Salzmann confirmó fuertes uniones en la región descrita por Wieger (Salzmann, 1900, 1912). Incluso hoy, mediante tinción capsular en cirugía ocular *in vivo*, esta unión es demostrable también.

Younan (1884) publicó un estudio completo para su época, sobre la histología del humor vítreo y sus células. Repasaba los hallazgos de autoridades previas, describía minuciosamente las células vítreas y las dividía en ameboides y ramificadas. Fue uno de los primeros en anestesiarse un conejo e inyectarle *in vivo* una solución de 0.5% de cloruro de oro para luego examinar el vítreo —tanto con el animal vivo durante 24 h como *post mortem*—, y describir la tinción de las fibras vítreas en patrón ramificado (Figuras 63 y 64) (Younan, 1884).

H. Virchow (1855) unificó las teorías fibrilar y alveolar del vítreo, y comentó que los alvéolos están limitados por fibrillas (Hans Virchow, 1885).

Hans Virchow (1852-1940) fue un gran oftalmólogo, profesor en el Instituto de Anatomía y Biología Anatómica en la Universidad de Berlín. Hizo muchas contribuciones en todos los campos de la oftalmología y también fue una autoridad en antropología y zoología, en particular la anatomía comparada de muchos mamíferos. Se interesó por la estructura de la córnea y el vítreo, que estudió con profundidad. Era el hijo de Rudolf Virchow, que revolucionó la patología con la aplicación de la teoría celular (Figura 61) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

Michel y Wagner, en 1886, rellenaron el canal de Cloquet mediante la inyección de un colorante en la cámara anterior del ojo (Wagner, 1886).

Schwalbe, en 1887, comparó el cuerpo vítreo con una esponja saturada en agua, y lo consideró como un tejido conectivo sumamente rico en agua, formado por fibras y substancia interfibrilar. Describió un patrón central radial y otro periférico en forma de anillos concéntricos, con lo que apoyaba las ideas de Stilling de 1869, y las de Iwanoff

de 1872. También nombró a las células del cuerpo vítreo “*Subhyaloidale zellen*” (G. A. Schwalbe, 1887).

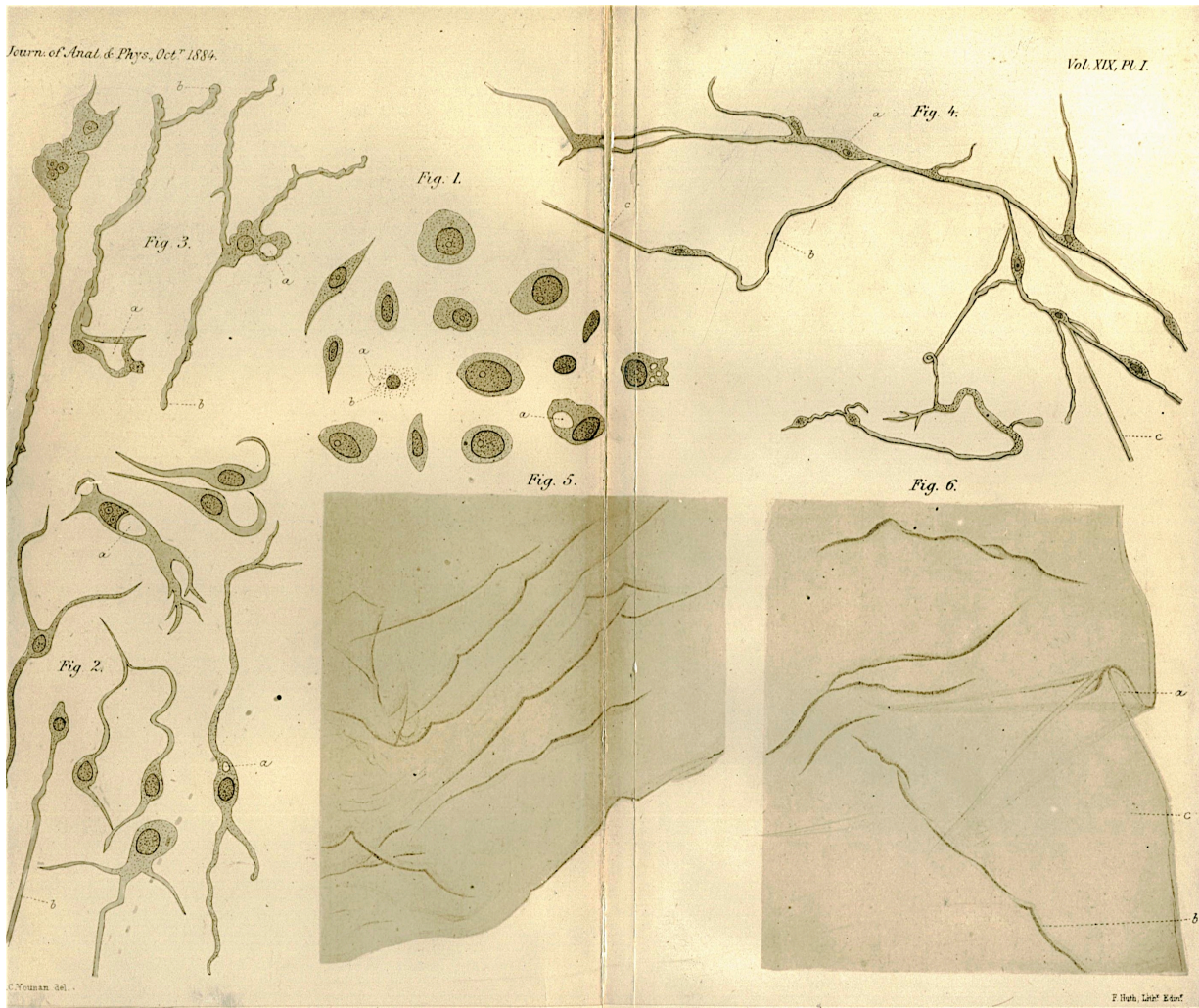


Figura 63. Estudios de Younan sobre el vítreo (grabado 1). En la primera figura se muestran células ameboides extraídas del vítreo posterior del buey cercanas a la hialoides posterior. La segunda y tercera figuras son dibujos de variaciones de células en rama del ecuador vítreo del ojo de buey. La figura número 4 muestra la red fibrilar vítreo de un ojo de conejo joven. Las figuras cinco y seis son dibujos de porciones de hialoides de buey teñido con carmín (x 375). Tomado de Younan (Younan, 1884)

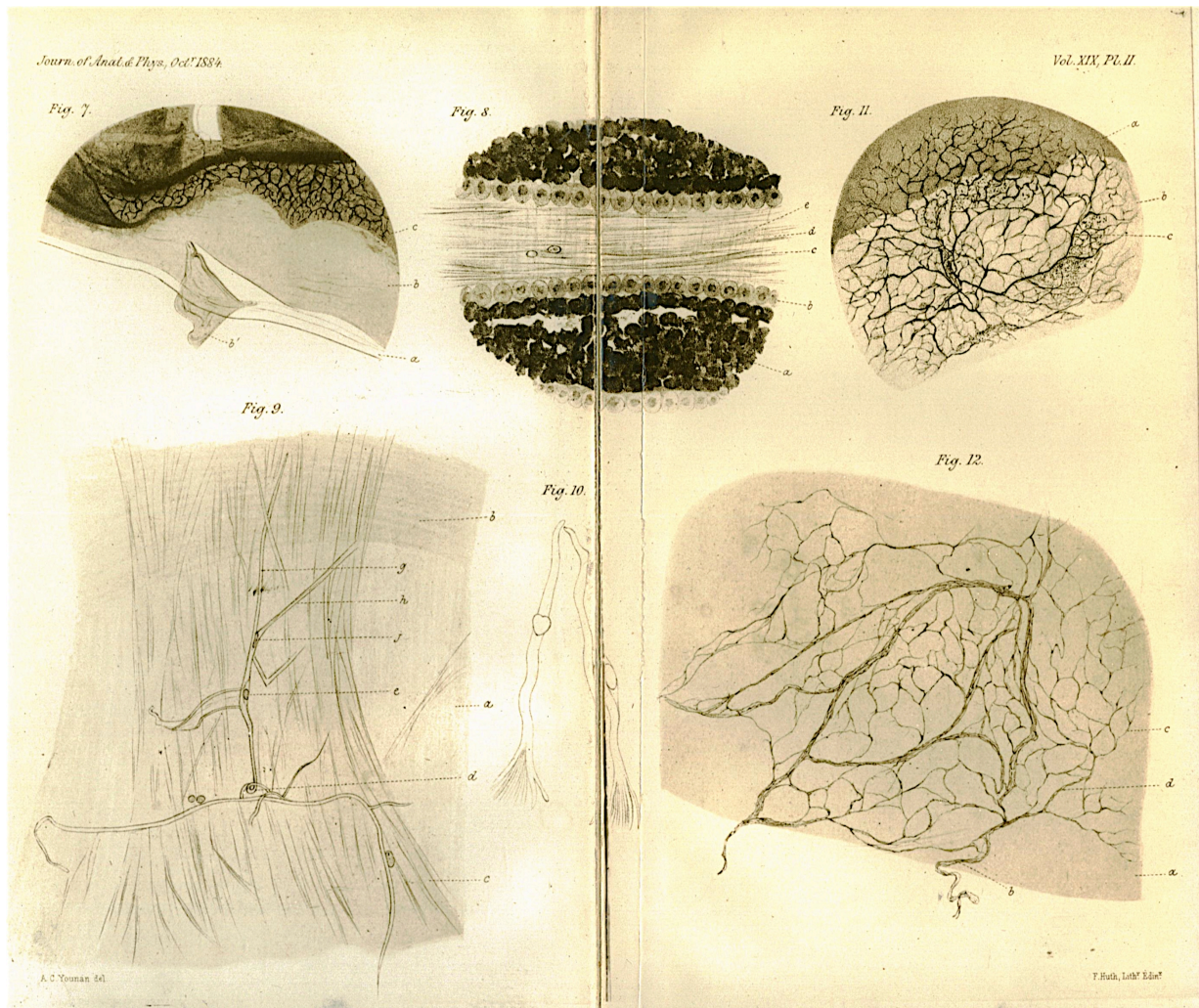


Figura 64. Estudios de Younan sobre el vítreo (grabado 2). En la figura siete se puede observar una porción de membrana extraída de la región postlenticular del ojo de un conejo cuyo globo fue inyectado previamente con cloruro de oro, con la intención de teñir las estructuras vítreas (a, cápsula del cristalino; b, porción de la membrana con tinción clara, c= porción de la misma con tinción oscura y fibrillas cercanas) (x 375). En la figura ocho se muestran fibras zonulares entre los procesos ciliares (x 375) En la figura nueve se observan fibras zonulares del ojo del bacalao (x 375) En la figura diez se muestran fibras zonulares aisladas en desarrollo. Las figuras once y doce son un dibujo de la red de fibrillas sobre una membrana vítrea, en un ojo de conejo inyectado previamente con cloruro de oro. Las fibrillas teñidas parecen ramificarse y con nodos, o como Younan dijo, "varicosidades". (x 700) Tomado de Younan (Younan, 1884)

Berger (1887) llamó la atención sobre la íntima aposición entre la *zonula* descrita por Zinn y el cuerpo vítreo. Según Berger, esta región fue estudiada por Hannover, que describió un canal, y el mismo Hannover lo identificó erróneamente como el canal de

Petit. En todo caso, Berger reconoció que el canal de Hannover era un espacio diferenciado. Para ello, inyectó clara de huevo lentamente y con poca presión, con lo que delimitó el canal de Hannover (Berger, 1887).

Berger confirmó, en 1887, el canal de Petit, que lo pudo observar incluso en el ojo *in vivo* cuando era ocupado por pigmento, sangre o exudaciones (Berger, 1887).

Berger (1887) describió asimismo el espacio que lleva su nombre, como una zona potencial entre la cápsula posterior del cristalino y la región central de la lámina hialoidea anterior, o *fossa patellaris*. Lo observó en un paciente con iridociclitis que presentaba el espacio visible, al estar relleno por material proteínico patológico. También reconoció, en el ojo adulto, la existencia de la *fossa patellaris*, previamente descrita por Wieger (Figuras 65 y 66) (Berger, 1887).

Berger relató el espacio retrolental de la siguiente manera:

“Entsprechend der circulären Verwachsung ergibt sich eine capilläre Lymphspalte, welche zwischen der Hinterkapsel und der Grenzsichte des Glaskörpers gelegen ist. Eine Erweiterung dieses postlenticulären Raumes und Erfüllung desselben mit einem eiweissreichen Transudate hatte ich Gelegenheit in einem an Iridocyklitis erkrankten Auge nachzuweisen.

Es tritt die Bildung eines postlenticulären Raumes gleichzeitig mit der Bildung eines postzonulären Raumes auf. Offenbar entstehen beide durch Retraction des Glaskörpergewebes bei gleichzeitiger Ausscheidung eines in der ersten Zeit der Iridocyklitis zellenarmen Transsudates.”

Es decir, “Es evidente un resquicio de linfa capilar, que está situado en el límite circular de fusión entre la cápsula posterior y la capa limitante anterior del vítreo. Tuvimos la oportunidad de demostrar este espacio postlenticular, evidente al llenarse con un trasudado rico en proteínas, en un ojo enfermo de iridociclitis. Se observó la reforma de un espacio postlenticular simultáneamente a la formación de un espacio

postzonular. Al parecer, ambas causadas por la retracción del cuerpo vítreo en el primer período de trasudación de la iridociclitis.”

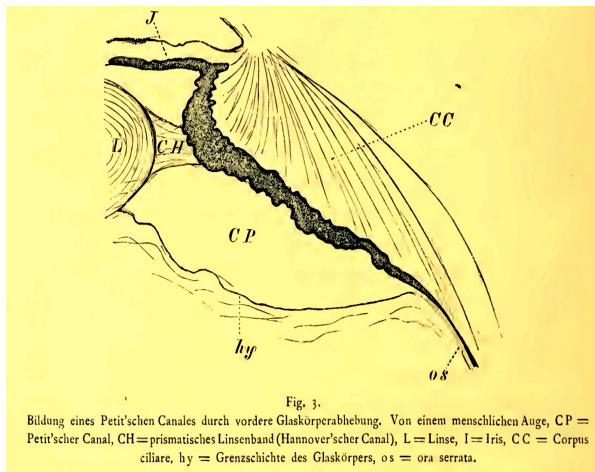


Figura 65. Detalle de la región ciliar de un ojo humano adulto. (CP canal de Petit, CH Canal prismático de Hannover, L Cristalino, I iris, CC Corpus Ciliare, hy Lámina hialoidea del vítreo, os ora serrata) Tomado de Berger (Berger, 1887)

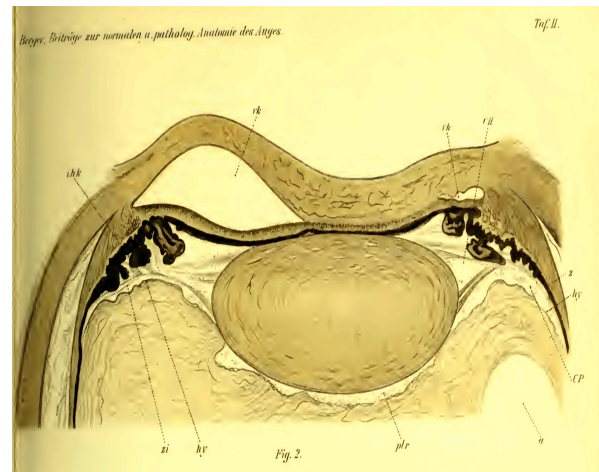


Figura 66. Corte histológico de globo ocular. Demostración de espacio postlenticular de Berger, denominado por él mismo “der postlenticuläre raum”. CP canal de Petit, CH Canal prismático de Hannover, zi zonula de Zinn, plr der postlenticuläre raum, hy Lámina hialoidea del vítreo, vk cámara anterior colapsada). Tomado de Berger (Berger, 1887)

Toldt, en 1888, apoyó con sus observaciones las ideas previas de un patrón central radial y otro periférico tipo “onion peel”, para la estructura del vítreo (Toldt, 1888).

Straub (1888) estudió ojos humanos tras sumergirlos en cromato y encontró una serie de láminas que se originaban en la *ora serrata* y terminaban en la zona de la cabeza del fascículo óptico. Las láminas eran totalmente paralelas a la retina o bien parcialmente paralelas al eje mayor del cristalino, antes de cambiar de dirección y dirigirse hacia la región del fascículo óptico. Algunas de estas láminas se subdividían o dicotomizaban para limitar pequeños compartimentos en el cuerpo vítreo (Figura 67) (Straub, 1888).

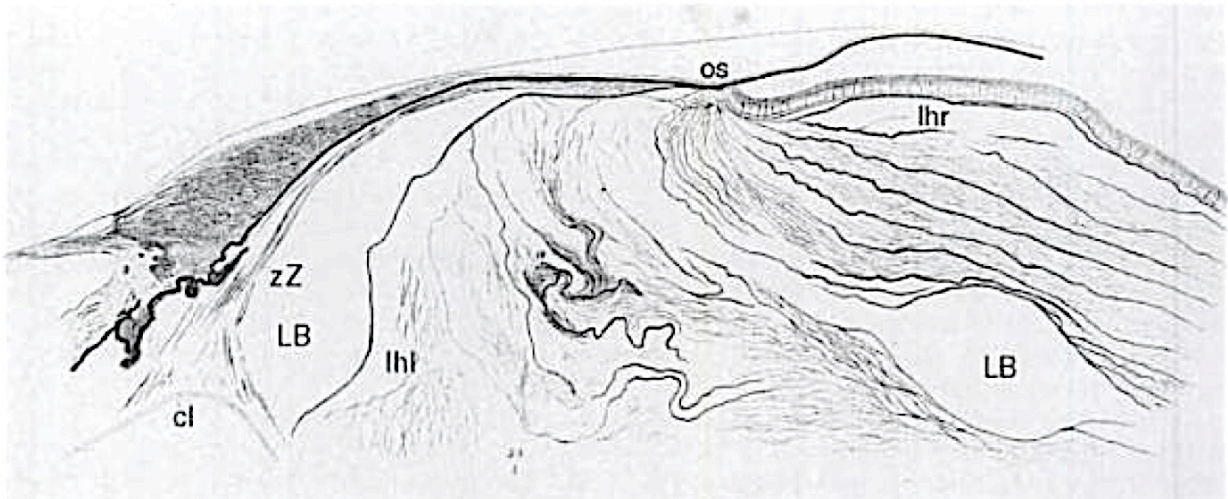


Figura 67. Sección sagital de un ojo humano embebido en parafina. Straub demuestra aquí condensaciones tisulares en forma de lamelas u hojas que claramente se originan de la ora serrata (os). cl capsula lentis, zZ zonula posterior, LB burbuja de aire como artefacto, lhl lámina hialóidea anterior, lhr lámina hialóidea posterior. Tomado de Straub (Straub, 1888)

En 1893, August Kohler, también de la fábrica Zeiss, desarrolló un sistema de iluminación conocido hoy día como iluminación Kohler. Con el uso de diafragmas dobles se conseguía una iluminación uniforme, una imagen brillante y un mínimo deslumbramiento o resplandor (Köhler, 1893).

Mörner (1894) filtró el humor vítreo y nombró “proteína residual” al remanente. La llamó “vitrosina” y concluyó que esta proteína residual era del grupo de los colágenos, por su comportamiento en las investigaciones físicoquímicas (Mörner, 1894).

En 1894 Retzius confirmó sus hallazgos iniciales mediante secciones de cuerpos vítreos adultos, embebidos en celoidina. En esta última publicación, Retzius describía la existencia de lamelas ondulantes, que nacían escindidas de la lámina limitante en el vítreo anterior y la *ora serrata*. Estas lamelas o haces (denominados más tarde *haces de Retzius*) recorrían luego la mayoría del cuerpo vítreo en dirección anteroposterior y gradualmente se convertían en una red fibrilar de malla muy fina. Parte de estas

estructuras lamelares finas terminaban siendo paralelas a la retina; debido a su disposición, coincidirían espacialmente con las líneas o capas concéntricas del vítreo periférico observadas previamente —en cortes frontales— por Hannover en 1845, y más tarde por Szent Györgyi en 1917 (Figura 68) (Gustav Retzius, 1894).

Retzius también opinaba que el vítreo humano era una red de fibras densas, que atrapaba un fluido o masa gelatinosa entre sus espacios interfibrilares. Con sus observaciones, apoyó también las ideas de Hannover, Iwanoff y Merkel en relación con la membrana hialoidea (Gustav Retzius, 1894).

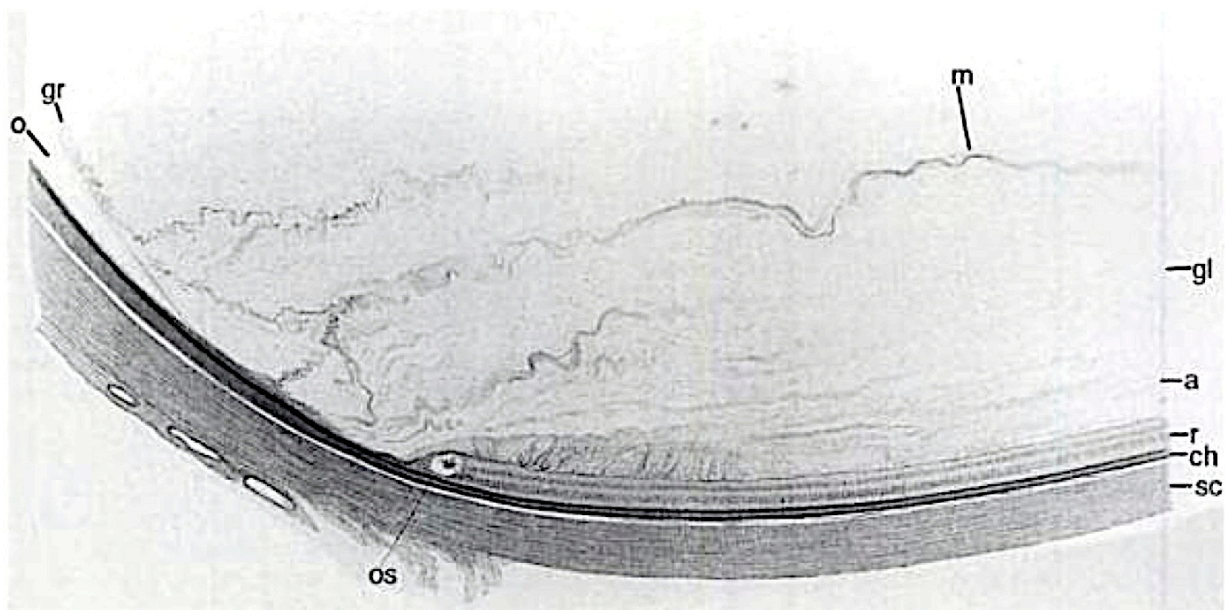


Figura 68. Sección sagital en un ojo de un hombre de 40 años embebido en celoidina. Se pueden apreciar las densidades lamelares en el centro vítreo y la hialoides. sc esclera, ch coroides, r retina, a capa lamelar densa del vítreo, gl cuerpo vítreo, m densidades lamelares intravítreas, os ora serrata, o espacio orbicular, gr lámina hialoidea anterior. Tomado de Retzius (Gustav Retzius, 1894)

Magnus Gustaf Retzius (1842-1919) fue un médico y anatomista sueco, nacido en Estocolmo, que estudió medicina en Upsala y Lund. Publicó más de 300 estudios científicos.

En 1897, Cirincione aportaba sus ideas sobre la ontogenia del vítreo, un tema de creciente importancia en esta época. Según sus concepciones, creía que el vítreo procedía del fluido que rellena la vesícula óptica (Giuseppe Cirincione, 1898; S. Cirincione, 1897).

En 1900 Salzmänn investigó la *zonula* y el ligamento de Wieger mediante microscopía óptica e inyección de colorantes. Corroboró los hallazgos previos y también venía a reforzar las opiniones de Retzius acerca de sus ideas sobre la arquitectura del vítreo humano —como una red fibrilar embebida en un fluido gelatinoso—; idea seguida también por H. Virchow en 1901, Addario en 1902, y Greeff en 1905 (Addario, 1902; Greeff, 1905; Salzmänn, 1900; H. Virchow, 1901).

En sus estudios histológicos, Salzmänn también opinaba que, aunque la *membrana limitans interna* de la retina no era realmente una membrana en el sentido clásico celular, prefería llamarla así por su analogía (funcional) con la membrana basal que recubre la superficie interna del epitelio ciliar (Salzmänn, 1900, 1912).

No podemos dejar de recordar aquí a Maximilian Salzmänn (1862-1954), máximo exponente de la histología del siglo XX. Su clásico trabajo, *Anatomie und Histologie des menschlichen Augapfels*, publicado en 1912 en Leipzig, es considerado la obra cumbre de la anatomía microscópica del ojo hasta entonces. Fue alumno del gran Ernst Fuchs en Viena, y abandonó la cátedra de oftalmología de dicha ciudad en 1911 para trasladarse a la de Graz, donde se retiró. Fue en esa tranquila ciudad y universidad donde pudo tener tiempo para sus excepcionales estudios histológicos, patológicos y de óptica geométrica. Aun así, tuvo tiempo para estudiar idiomas, botánica, geología y actividades artísticas; de hecho, dibujaba sus propios hallazgos científicos, a veces tan realistas, que superaban en muchos casos las fotografías del mismo detalle. En sus últimos años desarrolló ceguera por degeneración macular bilateral (Figura 69) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973; Meller, 1952; Sugar y Foster, 1981).

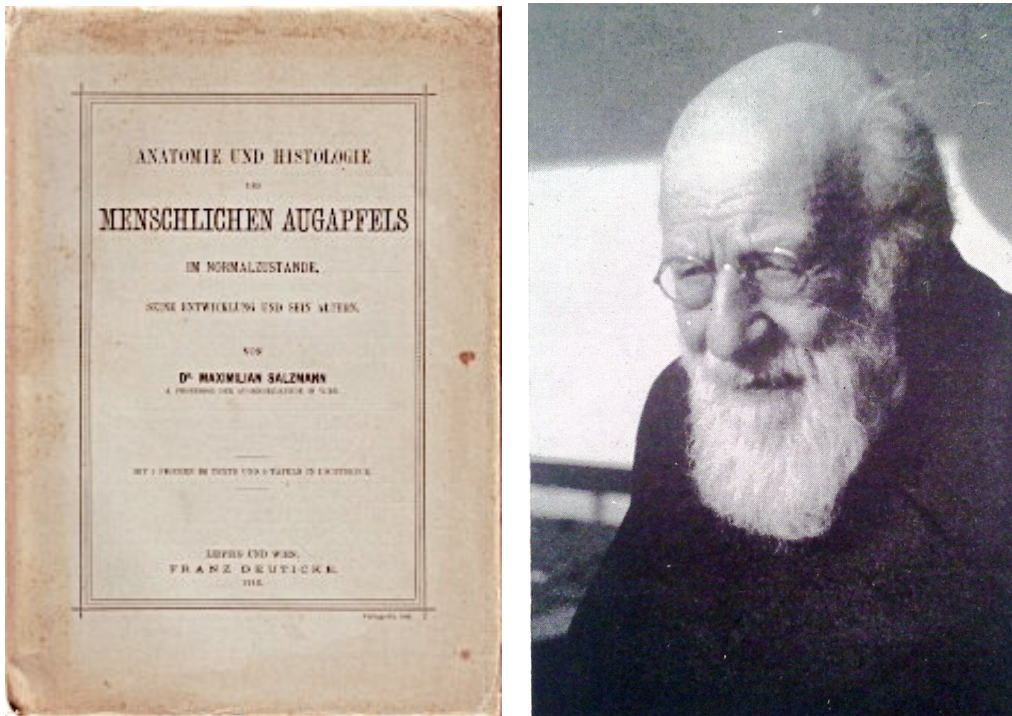


Figura 69 Salzmann y portada de su obra principal. A la izquierda, portada del famoso libro “Anatomie und Histologie des menschlichen Augapfels” de Maximilian Salzmann. A la derecha, una de las últimas fotos en vida de Salzmann. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961; Salzmann, 1912)

Elschnig (1901) describió una particularidad o cambio de la lámina basal de la retina cuando alcanzaba los límites del disco óptico, para dar paso a la membrana limitante interna de Elschnig (Elschnig, 1901).

Anton Elschnig era un oftalmólogo austriaco (1863-1939) que estudió en Graz, donde alcanzó el título de doctor en medicina en 1886. Fue asistente en las clínicas oftalmológicas de Graz y Viena. Al convertirse en profesor titular en 1900, se trasladó a la Universidad de Praga como profesor a tiempo completo en 1907 (Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1978)(Samuels, 1933).

A comienzos del siglo XX dos autores se enfrentaron con motivo del origen de las células mesodérmicas que crean el vítreo. Así, Spanpani (1901) creía que estaban asociadas a los vasos hialoideos que entran a través de la fisura óptica, mientras que

Bertacchini (1902) creía que eran células migratorias o circulantes (Bertacchini, 1902; Spampani, 1901).

Tornatola, originario de Palermo, hizo brillantes experimentos entre 1897 y 1904, en los que demostró que el vítreo seguía desarrollándose en el embrión incluso si se retiraba el mesodermo y se atrofiaba el sistema hialoideo. Concluyó que el vítreo tenía origen ectodérmico y describió unas fibras que aparecen en la vesícula óptica y que se pierden en el vítreo, denominadas “*fibras de Tornatola*” (S Tornatola, 1900, 1904a, 1904b).

Tornatola sugirió que éstas eran fibras secretadas por la vesícula óptica en su borde neurorretiniano, hecho que también apoyó Rabl en 1899, en sus estudios embrionarios con peces y anfibios (C Rabl, 1903; Carl Rabl, 1909; Carl Rabl y Reptilien, 1899; S Tornatola, 1900, 1904a, 1904b; Sebastiano Tornatola, 1901).

Carl Rabl (1853-1917) fue uno de los más grandes anatomistas y zoólogos de principios del siglo XX. Nacido en Wels en Austria, estudió Medicina en Viena, Leipzig y Jena con profesores de la talla de Ernst Haeckel y Ernst Brücke. En 1886 era profesor en el Instituto Anatómico de Praga. Tras dejar Wilhelm His la cátedra del Instituto Anatómico de Leipzig, se trasladó a esta ciudad para ocupar la plaza. Sus investigaciones se centraron en la microestructura de las células y su diferenciación, y más tarde, se centró en la embriología. En este campo de investigación, esclareció la gastrulación y contribuyó a comprender el papel del mesodermo en el metamerismo de la región cefálica; aunque sus más profundas investigaciones se dedicaron al desarrollo embriológico del cuerpo vítreo y la filogenia del cristalino (Hirschberg et al., 2002).

Fischel, en 1900, opinaba que las fibras de Tornatola tenían su origen principalmente en la región ciliar. Addario 1901 apoyaba a Fischel y creía que el epitelio ciliar era el único origen de las fibras (Addario, 1901, 1902; Fischel, 1900).

En 1902, Van Pée, y un año más tarde, Von Lenhossék, estudiaron las conexiones entre el cristalino primitivo y la cúpula óptica; opinaban que había cierta continuidad protoplásmica entre ellas y que podían favorecer el desarrollo del cuerpo vítreo. Van Pée opinaba que el vítreo tenía origen mixto ectodérmico y mesodérmico. Von

Lenhossék, en 1903, sugirió que la vesícula cristalina (ectodermo), podría ser el origen del vítreo (Lenhossék, 1903; Van Pee, 1902).

En 1903, Richard Zsigmondy introdujo en el mundo científico el ultramicroscopio, que permite usar longitudes de onda inferiores a las de la luz visible (Zsigmondy y Siedentopf, 1903).

Haemers, en 1903, opinaba que las fibras de Tornatola procedían de elementos celulares neurogliales retinianos embrionarios. Van Duyse, en 1905 y Wolfrum, en 1906-7, apuntaron a las células de Müller en formación como el origen de las fibras de Tornatola (Haemers, 1903; Van Duyse, 1905; Wolfrum, 1906; M. Wolfrum, 1907; Z. Wolfrum, 1907).

Heinrich Müller (1820-1864) fue un anatomista alemán y profesor de la Universidad de Würzburg. Estudió en varias universidades, con profesores como Arnold (Friburgo), Henle (Heidelberg) y von Rokitansky (Viena). En 1858 ya era profesor de anatomía topográfica y comparada. Müller describió la neuroglia que conforma la estructura de soporte de la retina, conocida luego como las "*fibras de Müller*". En 1856, con su colega von Kölliker, demostró que con cada contracción del corazón de una rana se generaba una corriente eléctrica (Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

No podemos olvidarnos aquí de la figura de Daniel Van Duyse (1852-1924). Educado en las universidades de Ghent, París, Viena, Berlín, Heidelberg y Londres, ocupó finalmente la cátedra de anatomía patológica de Ghent, donde desarrolló sus importantes estudios embriológicos y teratológicos (Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

Entre 1903 y 1904, Cirincione lanzaba la idea de que el vítreo procedía de dos estructuras, el ectodermo lenticular y el neurorretiniano (G Cirincione, 1903).

Druault, entre 1904 y 1913, desarrollaba la idea de que el mesodermo era responsable de la formación del vítreo primario en asociación con la arteria hialoidea (A. Druault, 1913; D. A. Druault, 1904; D. A. F. P. Druault y Charpy, 1911).

Froriep 1906, opinaba que el mesodermo también era responsable de la formación del vítreo secundario (Froriep, 1906).

En 1907, Wolfrum definía embriológicamente la “zona de origen” del vítreo secundario; la localizó en el punto donde las fibras del vítreo secundario están firmemente ancladas a la membrana limitante interna de la retina (Wolfrum, 1906; M. Wolfrum, 1907; Wolfrum, 1908a).

Entre 1907 y 1909, Wolfrum opinó que el canal de Cloquet no era un canal real sino un artefacto derivado de la inyección “traumática” de colorantes (Wolfrum, 1908b).

Entre 1907 y 1910, Schaaff y Bribach afirman lo contrario que Wolfrum, ya que al usar tinciones, demostraron la existencia de una zona de menor presión por donde se “desliza” la tinción: El canal de Cloquet (Bribach, 1910; Schaaff, 1907, 1909).

En 1908, Von Szily creía que las fibras de interconexión entre superficies de formación ectodérmica y mesodérmica —en el período embrionario—, eran un hallazgo universal y de composición mixta. El mismo año, Von Szily opinaba que en el origen dual del vítreo, era el ectodermo el que tenía un papel preponderante sobre el mesodermo (von Szily, 1908).

Aurel Von Szily (1880-1945) fue un brillante oftalmólogo nacido en Hungría, que llegó a profesor de oftalmología en Münster para después volver a su nativa Budapest y ocupar la cátedra, pero poco después fallecería. Sus investigaciones fueron amplias y su capacidad analítica, profunda. Aparte de sus estudios sobre oftalmía simpática, anafilaxia y heridas oculares de guerra, consumió sus mejores años en el estudio profundo del desarrollo embriológico del ojo; sus mayores esfuerzos se centraron en la comprensión del desarrollo de estructuras ectodérmicas secundarias, como el segmento anterior y sobre todo, el origen del cuerpo vítreo (Bietti, 1973; Hirschberg et al., 2002).

En 1910 Seefelder opinaba que las células vítreas eran de origen glial (S. D. R. Seefelder, 1910)

En 1911 Bach y Seefelder contradicen a Von Szily y demostraron que las fibras de conexión entre las vesículas óptica y cristaliniana, en la zona del primordio vítreo anterior, ya existían antes de que ningún elemento mesodérmico alcanzase esta región

en desarrollo. Por lo tanto, según sus investigaciones, el mesodermo no era esencial en el desarrollo de dichas fibrillas puente (Bach, 1911; R. Seefelder, 1911a, 1911b).

Aquí cabe referirse a Richard Seefelder (1875-1949), nacido en Nesselbach, Bavaria. Estudió Medicina en Erlangen y Munich y oftalmología en Leipzig. Tras sus estudios en embriología y teratología del ojo, alcanzó el puesto de profesor en Leipzig en 1914. Este mismo año publicaba su gran *Atlas zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges*. En 1919, ocupó la cátedra de oftalmología en Innsbruck —para suceder a Josef Meller—, hasta su retiro en 1945, cuatro años antes de morir (Hirschberg et al., 2002).

En 1912, Salzmann describió finalmente una región especial del vítreo, que denominó la base vítrea, de gran importancia clínica. Tenía correlación con la región delimitada por Wolfrum pocos años antes. Denominaba hendidura zonular a la región de terminación de la hialoides anterior más periférica —a nivel de la *ora serrata*—, donde se interdigitaban fibras zonulares y extensiones vítreas (Salzmann, 1900, 1912).

Salzmann también corroboró en 1912 las investigaciones de investigadores previos sobre la estructura mixta del cuerpo vítreo, en láminas concéntricas periféricas y láminas radiales centrales. Así, Salzmann nos hablaba de un complejo andamiaje distribuyéndose desde la región de la *ora serrata*, la denominada “base vítrea” por él mismo, hasta el interior del vítreo. La distribución se basaba en dos capas o “*border layers*”: La capa limitante posterior de fibrillas paralelas a la retina y en dirección anteroposterior; y la capa limitante anterior, que se alargaba anteriormente para angularse bruscamente hacia atrás y distribuir sus fibras en forma de abanico, hacia el centro del cuerpo vítreo. Histológicamente estas capas se podían concebir como lamelas paralelas o membranas, cuyo sustrato podrían ser fibras. Salzmann consideraba el cuerpo vítreo como una compleja red de fibras delicadas, sin un patrón definitivo y entrecruzándose en los tres planos del espacio (Salzmann, 1900, 1912).

Salzmann, también en 1912, opinó que las fibras zonulares nacían directamente de la membrana limitante que bordea el epitelio ciliar, y no de las células o espacios

intercelulares cilioepiteliales. Carlini, en 1912, apoyaba las ideas de Salzmänn tras sus observaciones microscópicas (Carlini, 1912; Salzmänn, 1912).

Mawas y Magitot (1912) y finalmente Behr, tras sus cuidadosos experimentos, apoyaron las ideas de Wolfrum sobre la inexistencia real de un canal de Cloquet (Behr, 1912a, 1912b; Mawas y Magitot, 1912).

Magitot y Mawas (1913), estudiaron las células vítreas y corroboraron la idea de Seefelder sobre su origen glial. Opinaban además que las fibras vítreas —que describió Tornatola—, procedían de células gliales errantes y de células gliales existentes en la cabeza del fascículo óptico —originalmente formadoras de la papila de Bergmeister y que envolvían los vasos hialoideos en formación— (Magitot y Mawas, 1913).

André Magitot (1877-1958) nació en París. Estudió medicina en Nantes. Su miopía y sus problemas con las matemáticas le impidieron entrar en las Fuerzas Navales, con lo que terminó sus estudios y se especializó en oftalmología en París con Morax. Tras servir en la Primera Guerra Mundial, volvió a París donde finalmente sucedió a Morax en 1936. Durante la Segunda Guerra Mundial, sufrió persecución por los alemanes y se sumó a la Resistencia francesa en el sur de Francia, mientras su familia se refugiaba en Suiza. En esta época escribió su gran libro *“Cinical Ocular Physiology”*. Las contribuciones de Magitot a la Oftalmología han sido muy importantes. Comenzó con estudios sobre la vascularización del fascículo óptico (1908), para luego centrarse en la embriología del cuerpo vítreo y la retina; ya en 1911, desarrolló la queratoplastia lamelar y demostró que la córnea puede ser preservada a bajas temperaturas, para luego ser transplantada. También estudió las causas del glaucoma y el origen del humor acuoso. (Dubois-Poulsen, 1958; Hirschberg et al., 2002).

Jacques Mawas (1885-1976) fue un prominente oftalmólogo nacido en Egipto, de una familia francesa. Tras estudiar en Alejandría, Beirut, Montpellier, Lyon y París, sirvió en la Primera Guerra Mundial donde estuvo bajo los efectos de los gases. Posteriormente, volvió a París y ganó la plaza de médico Jefe de la Fundación Rothschild. Se centró en la histología del ojo y tenía la capacidad de dibujar sus hallazgos con gran precisión y talento artístico, al igual que Salzmänn. Además de sus

investigaciones en la estructura y desarrollo del vítreo, investigó la córnea, el cuerpo ciliar, el epitelio pigmentario y la neurorretina, la acomodación, la miopía magna y los tumores intraoculares (Dhermy, 1976; Hirschberg et al., 2002).

Franz, en 1913, opinaba que el vítreo no sólo procedía de la membrana basal de la retina, sino que, embriológicamente, el vítreo era realmente la membrana basal de la retina, con lo que apoyaba las ideas de Lieberkühn (V Franz, 1913; Victor Franz, 1912).

Druault, en 1914, definió el conocido como “haz marginal” o “*faisceau isthmique*”, como una zona de vítreo secundario entre el borde de la copa óptica y el cristalino en desarrollo, y cuyas gruesas fibras se dirigían hacia atrás paralelamente a la retina, en el interior del globo ocular en desarrollo (A. Druault, 1913, 1914).

Entre 1913 y 1917, Szent-Györgyi estudió el cuerpo vítreo y apoyaba las ideas de Retzius, Hannover y la teoría fibrilar de Bowman, gracias a sus elegantes estudios publicados en su famoso trabajo *Untersuchungen über die Struktur des Glaskörpers des Menschen*. Así, con técnicas de deshidratación lenta y cuidadosa, imbibición en celoidina, cortes gruesos con microtomo y tinción del vítreo, corroboró la teoría unificadora de H. Virchow; y añadió por vez primera la idea del cambio de la estructura del vítreo con el envejecimiento. En secciones frontales observó dos tipos de líneas: Las primeras eran circulares (ligeramente espiralizadas) y se encontraban en la perifería y media perifería vítrea; las segundas eran líneas radialmente orientadas, que se correspondían con las encontradas por Hannover y otros investigadores nombrados previamente. Todas estas líneas eran más marcadas en cortes ecuatoriales, pero las pudo seguir en cortes seriados, postecuatoriales y preecuatoriales. El centro del vítreo lo describió como una zona pobre en elementos tisulares. En cortes sagitales, observó un aumento de la densidad de elementos tisulares en el área del cuerpo ciliar (base vítrea) y también en la lámina hialoidea anterior, en forma de hojas o membranas con un curso posterior, similares a las láminas descritas por Straub. Además, reconoció que entre los 40 y 60 años de edad, el vítreo central se disuelve y pierde su estructura, mientras que el vítreo periférico fusiona sus fibras para formar auténticas membranas (Figura 70) (Szent-Györgyi, 1916; v. Szent-Györgyi, 1913).

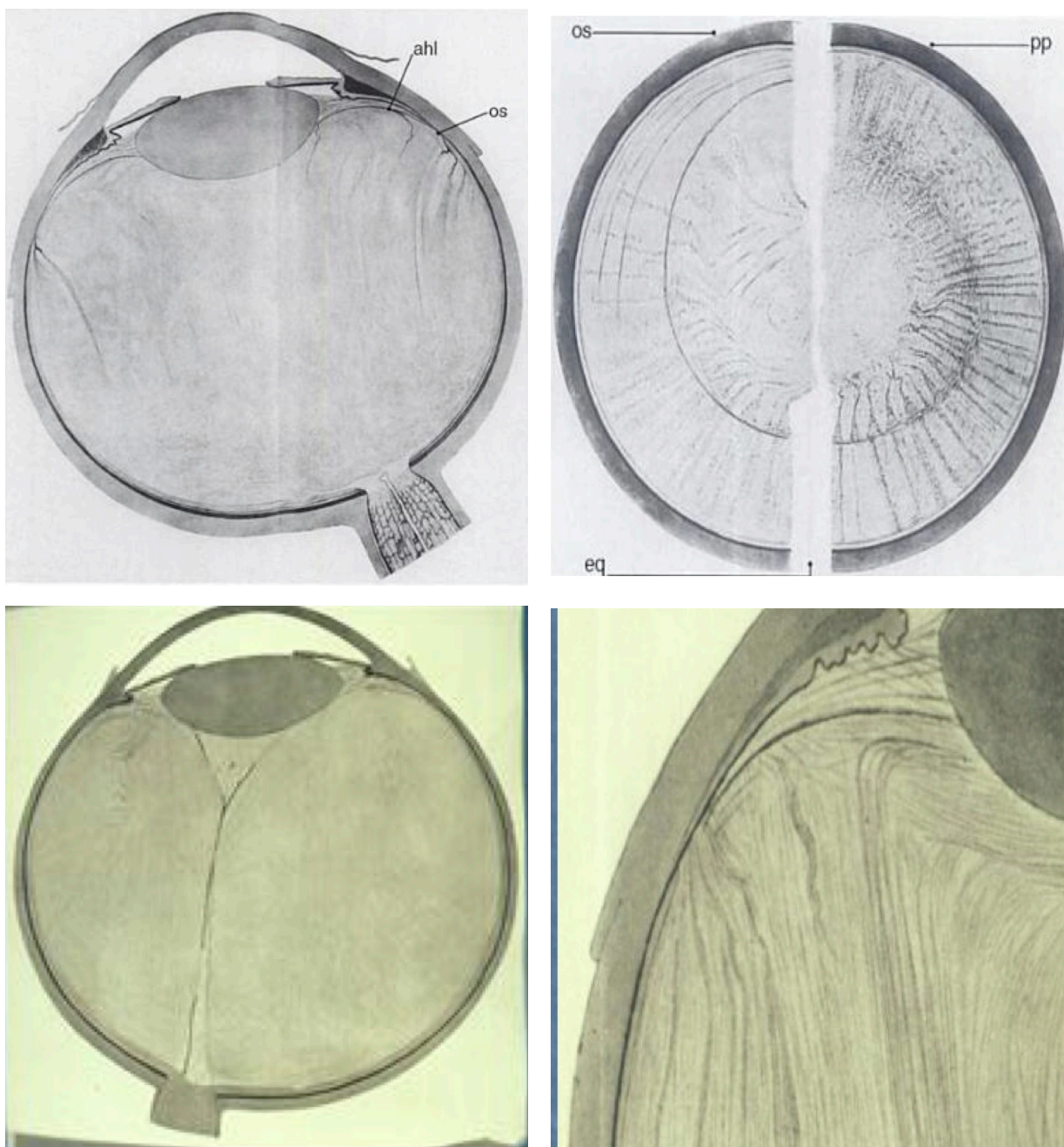


Figura 70. Imágenes de ojos embebidos en celoidina. **Arriba izquierda:** Ojo de un hombre de 46 años de edad en el que se observan densidades lamelares que nacen de la ora serrata y la lámina hialoidea anterior y se dirigen al vítreo posterior. ahl lámina hialoidea anterior, os ora serrata. **Arriba derecha:** Composición de cortes del globo ocular en un ojo de un hombre de 46 años de edad en el que se representan cortes del vítreo a distintos niveles, ora serrata (os), ecuador (eq) y polo posterior (pp). **Abajo izquierda:** Corte de ojo a través del canal de Cloquet. **Abajo a la derecha:** detalle de las densidades lamelares en la región de la base vítreo. Tomado de Szent-Györgyi (SZENT-GYÖRGYI, 1917)

Szent-Györgyi (1917) también opinaba que el vítreo primario desaparece de la misma manera que la arteria hialoidea, y que los remanentes eran patológicos (punto de Mittendorf y papila de Bergmeister). En particular, este investigador llegó a decir que el canal de Cloquet no existía como tal, sino que estaba formado por vítreo secundario de densidad tisular muy baja; excepto en el tercio central, donde estaba obliterado en la vida postnatal (Szent-Györgyi, 1916; v. Szent-Györgyi, 1913).



Figura 71. Szent-Györgyi. Tomado de Moss (Moss, 1988)

Szent-Györgyi nació en Budapest en 1893 y murió en Massachusetts, USA, en 1986. Su madre era hija de J. Lenhossék. Aparte de su interés por el vítreo humano, se dedicó a estudiar la química de la respiración. Sirvió como médico en la Gran Guerra. Estudió la oxidación celular y descubrió la vitamina C en 1927. En 1937 recibió el Premio Nobel de Medicina por sus estudios bioquímicos. Emigró a Estados Unidos y se dedicó a investigar el cáncer, desarrolló teorías de física cuántica aplicadas a esta enfermedad y asoció los radicales libres al cáncer (Figura 71) (Moss, 1988).

Entre 1920 y 1922, Howard, abunda en las ideas duales de Cirincione sobre el origen ectodérmico dual del vítreo. Reconocía también la transitoria aportación del mesodermo en asociación con la arteria hialoidea (Howard, 1922).

Dejean, entre 1923 y 1926, y Redslob en 1927, realizaron experimentos de inyección cuidadosa de colorantes en el vítreo de diversos mamíferos y llegaron a la conclusión de que realmente existía una zona de menor resistencia, —que no un canal abierto y claramente definido— en todos los ojos estudiados, y que coincidía con el canal de Cloquet (Ch Dejean, 1924, 1925, 1928; Déjean, 1923, 1926, 1927; B. Redslob, 1927; E Redslob, 1928).

Dejean también opinó que existía una auténtica membrana hialoidea, y que su origen era claramente mesodérmico. Creía que el vítreo era secretado principalmente por la membrana basal de la retina; según él, la secreción comenzaba cuando las dos membranas basales (placoda cristalina y vesícula óptica) se aproximaban, antes de separarse en el desarrollo embrionario. El producto era una sustancia homogénea bajo el microscopio óptico (Ch Dejean, 1924, 1925; Déjean, 1923, 1926).

Contino, en 1923, concluyó con sus investigaciones que las células vítreas eran astrocitos (Contino, 1923).

Fracassi (1923 a 1935) y Carrère 1925 creían que el mesodermo tenía un papel preponderante en la formación del vítreo (Carrère, 1925; Fracassi, 1923, 1925).

Baurmann, entre los años 1922 y 1934, usó el ultramicroscopio para dilucidar la estructura del cuerpo vítreo. Los hallazgos fueron que el vítreo presentaba una estructura fibrilar. Otros autores como Comberg (1924), Heesch (1926), Redslob y Reiss

(1928), duke-Elder (1929) (Figura 72) o Goedbloed (1934), corroboraron los hallazgos de Baurmann (Baurmann, 1922, 1924, 1926, 1927, 1929, 1934; Baurmann, 1923; Baurmann y Thiessen, 1922; Comberg, 1924; W. S. Duke-Elder, 1929; W. S. Duke-Elder et al., 1935; Goedbloed, 1934; Heesch, 1926; E Redslob, 1928; E Redslob y Reiss, 1929).



Figura 72. Imagen del cuerpo vítreo bajo el ultramicroscopio. Tomado de Duke-Elder (S. Duke-Elder, 1961)

Wildi, en 1924, apoyó las ideas de Szent-Györgyi en relación con el canal de Cloquet, gracias a hallazgos histológicos similares (Wildi, 1924).

Greeff (1927) rechazó la existencia de células vítreas; opinó que los corpúsculos observados por muchos autores, eran meros artefactos generados por el uso de fijadores. Ese mismo año, Jokl demostró la existencia rutinaria de células en las capas

externas del cuerpo vítreo. También afirmó que el vítreo secundario englobaba al primario en su desarrollo (Greeff, 1927; Jokl, 1927).

Beckwith, en 1927, observó que la eliminación de la vesícula cristaliniana en estadíos precoces, generaba la falta de desarrollo del cuerpo vítreo. Apoyaba así la idea de Von Lenhossék —ya descrita en 1903— sobre la generación o secreción del vítreo por parte de la vesícula cristaliniana (Beckwith, 1927).

Ida Mann (1928) desarrolló la clasificación de *vítreo primario, secundario y terciario* durante la ontogénesis. Describió así el vítreo primario, o vascular, que comenzaba como tal en la tercera semana de gestación, y su expansión era centrífuga. También definió el vítreo secundario, o definitivo, que se desarrollaba tras la sexta semana de gestación, se originaba cerca de la retina e iba ocupando el espacio de forma centrípeta.

Ida Mann (1927 y 1928) opinó que el vítreo primario no desaparecía totalmente y sus remanentes formaban el canal de Cloquet. Afirmó del canal que era recto en el feto, pero luego se curvaba en el adulto. También apuntó que, siendo ectodérmico el origen del vítreo, existía una transitoria aportación del mesodermo en la formación del vítreo primario (I. C. Mann, 1928).

Recordamos aquí la figura de Ida Caroline Mann (1893-1983) que hizo grandes contribuciones a la filogenia, ontogenia y anatomía comparada del ojo. Tras graduarse en el *St. Mary's Hospital*, en Londres, investigó en embriología ocular y publicó en 1928 y en 1949 su clásica obra *The Development of the Human Eye*. Fue la primera mujer en ser cirujano oftalmólogo en el *Moorfields Eye Hospital* de Londres y la primera profesora de oftalmología de la Universidad de Oxford. Se interesó por las anomalías congénitas oculares, el desarrollo embriológico del sistema vascular del ojo, la filogenia del iris, las heridas químicas oculares, el tracoma y la oftalmología geográfica (Figura 73) (S. Duke-Elder, 1961).

Jokl, entre 1927 y 1928, y Seefelder (1930), apoyaban a Cirincione en sus ideas sobre la procedencia ectodérmica dual del vítreo (Jokl, 1927; R. Seefelder, 1930).



Figura 73. Fotografía de Ida Mann. Tomado de Duke-Elder (S Duke-Elder, 1963)

Duke-Elder (1929 y 1930), basándose en sus observaciones de estudios químicos, concluyó que el cuerpo vítreo fresco se podía considerar un coloide —sistema con dos o más fases: Una continua y homogénea y otra dispersa en forma de partículas— en la forma de gel: Coloide donde la fase continua es sólida y la dispersa es líquida. Este coloide en forma de gel además lo consideró prácticamente homogéneo, es decir, libre de estructuras microscópicas reales (W. S. Duke-Elder, 1929).

Así lo afirmaba tajantemente Duke-Elder en su *System of Ophthalmology, Vol. II*:

“The microscopical 'structure' of the vitreous and its reactions to histological stains are merely artifacts, and the fibrillar scaffolding which has been described corresponds in every way to the appearances which may be produced as a result of a similar process of coagulation in any dilute inorganic jelly.”

Es decir, “La ‘estructura’ microscópica del vítreo y sus reacciones a tinciones histológicas son meros artefactos, y el andamiaje fibrilar que ha sido descrito corresponde en todos los sentidos a las apariencias que se pueden producir como resultado de un proceso similar al de la coagulación en cualquier gel inorgánico diluido” (S. W. Duke-Elder, 1961)

Duke-Elder se reafirmó también en denostar los hallazgos estructurales de los estudios embriológicos del vítreo, en su volumen III parte 1. Opinaba que las fibrillas de interconexión —que hoy se consideran prolongaciones citoplásmicas— y las fibras de colágeno que conforman el cuerpo vítreo primitivo, eran meros artefactos de coagulación proteica por la fijación del proceso histológico. Este proceso, según él, agregaba las micelas hidratadas del gel amorfo y generaban una pseudo-red de coagel, con lo que simulaban la existencia de fibrillas. Con ello, Duke-Elder negaba la existencia de cualquier estructura en el vítreo fetal o adulto, al que consideraba un gel amorfo en condiciones naturales (S Duke-Elder, 1963).

Lopez Enriquez y Costero, en 1931, publicaron sus hallazgos sobre las células vítreas y mantenían la idea de que su origen era glial (López Enríquez y Costero, 1931; López-Enríquez y Costero, 1931).

En 1931, se produjo un aporte tecnológico muy importante que cambiaría el curso de las investigaciones científicas: Max Knoll y Ernst Ruska inventaban el primer microscopio electrónico, que superaba las limitaciones de los microscopios convencionales de luz —esto es, la resolución de 0.2 μm — (Croft, 2006).

En 1932, Frits Zernike inventaba el microscopio de contraste de fases, que permite el estudio de algunos materiales biológicos transparentes o translúcidos; por lo tanto, tiene cabida a partir de entonces como técnica para el estudio del vítreo (Croft, 2006).

En 1932 Cowan y Fry describieron con detenimiento —bajo microscopía óptica— las uniones vitreorretinianas fuertes en los alrededores de la *ora serrata*, y otras uniones más tenues con los procesos ciliares y las fibras zonulares (Cowan y Fry, 1932).

Entre 1932 y 1934 Meyer y Palmer aislaron el ácido hialurónico (del griego *hyalos*, pues se descubrió en el vítreo; y urónico por contener dicho ácido) por métodos físicoquímicos (K. Meyer y Palmer, 1934, 1936).

Redslob (1931) y Strömberg (1931), concluyeron que las descripciones histológicas previas eran meros artefactos procedentes de los fijadores tisulares usados. Así lo comunicó Redslob en su famoso libro publicado en París *Le corps vitre*, en 1932 (E Redslob, 1931; Edmond Redslob, 1932; Strömberg, 1931).

4.6.2.2. La irrupción del oftalmoscopio

A pesar de la existencia del reflejo rojo se conoce desde hace siglos, se necesitan técnicas especiales para obtener una imagen enfocada de la retina.

El primer intento de la imagen de la retina, en un gato, fue hecho por el médico francés Jean Méry (1704); observó que si un gato vivo se sumerge en agua, los vasos de la retina son visibles desde el exterior (Figura 74) (Daniel, 1963).

La invención de los principios del oftalmoscopio en 1823 se suele atribuir al científico Checo Jan Evangelista Purkyně (frecuentemente escrito Purkinje) (1787-1869). Descubrió las bases para el examen del fondo de ojo, y las comentó en un trabajo titulado *Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei* (Breslau, 1823). Luego aparece la reinvencción en 1845 por Charles Babbage (Hirschberg et al., 2002; Purkinje, 1940; Remky, 1988).

En 1846 William Cumming, y Ernst W. R. von Brücke (1819-1892) en 1847, pudieron ver el fondo del ojo al usar un tubo a través de la llama de una vela.

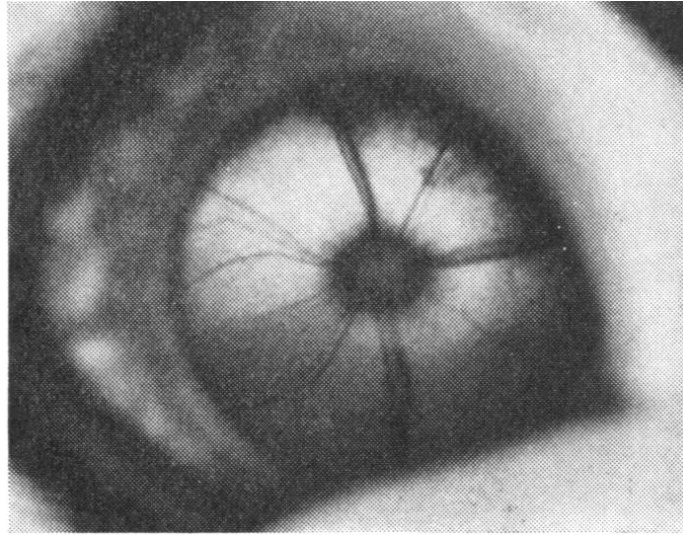


Figura 74. Simulación del experimento de Méry. Tomado de Daniel (DANIEL, 1963)

Por último, el oftalmoscopio se reinventa una vez más y es descrito por Von Helmholtz en 1851. Las primeras imágenes —en forma de dibujo— de la retina fueron publicadas por el oftalmólogo van Trigt en 1853 (Remky, 1988).

Hermann Von Helmholtz (1831-1894) fue quien dio un paso de gigante al crear el instrumento definitivo, revelador de los misterios interiores del ojo humano vivo. Fue profesor de fisiología en Königsberg, Bonn y Heidelberg, y de física en Berlín. Fue uno de los más importantes físicos y fisiólogos de todos los tiempos y cuyos estudios no se limitaban sólo al ojo humano, sino también a la audición, termodinámica, conducción nerviosa, y muchos más campos. Michael Faraday comentó que jamás había conocido un hombre de mayor modestia, simplicidad y pureza de disposición (Figura 75) (Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

El 6 de diciembre de 1850, con sólo 29 años de edad, comunicó su creación a la Sociedad de Física de Berlín y al año siguiente publicó su trabajo *Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge* (Von Helmholtz, 1851).

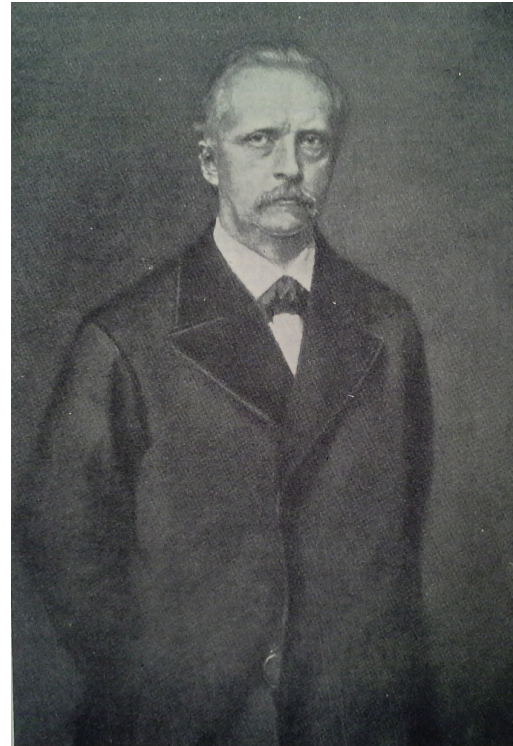


Figura 75. El primer oftalmoscopio de uso práctico fue diseñado por Helmholtz. Tomado de Darrigol para la foto de la izquierda. Tomado de Duke-Elder para la foto de la derecha (Darrigol, 2012; Stewart Duke-Elder, 1962)

Por fin el vítreo humano podía ser estudiado *in vivo*, es decir, evitando artefactos de procesamiento histológico, como en la fijación tisular, que alteraba la estructura natural del vítreo; o también con la inclusión en parafina (y en menor grado, con la de celoidina). Sin embargo, se definieron nuevos fenómenos en el horizonte del observador —como las malformaciones o degeneraciones del vítreo—, que sólo aportaron confusión a la definición completa de la estructura del vítreo humano, como más adelante comentaremos.

El principio adoptado en el oftalmoscopio de Helmholtz, que denominó *Augenspiegel* en alemán, o “espejo del ojo”, era esencialmente el del telescopio de Galileo. Tres años después de su descubrimiento, empezó a ser denominado

oftalmoscopio (del griego *ὄφθαλμός* “ojo” y *σκοπέω* “observar”), nombre que se impuso hasta hoy día.

El aparato se componía de tres láminas de cristal superpuestas, con objeto de aumentar el poder reflejante del instrumento. Estas láminas eran originalmente cubreobjetos y constituían la hipotenusa de base de una caja que tenía la forma de un prisma con sección en triángulo rectángulo, cerrado por todas partes y ennegrecido en su interior. Uno de los lados de esta caja iba provisto de un agujero y se adaptaba al soporte unido al mango, de tal suerte que el prisma podía girar sobre el eje óptico del instrumento. Entre el soporte y el prisma, un año después del primer modelo, Egbert Rekoss, técnico ayudante de Von Helmholtz, mejoró el diseño con un espacio para interponer vidrios cóncavos de diferentes focos (Hirschberg, 1911).

Para proceder al examen oftalmoscópico, se colocaba una lámpara próxima a las láminas de cristal, a través de las cuales el observador miraba, procurando estar lo más cerca posible del ojo a observar. La luz reflejada por las láminas de cristal era reenviada a la pupila, que tomaba entonces una coloración rojiza. Interponiendo las lentes cóncavas y escogiéndose los cristales más adecuados, se lograba obtener una imagen nítida del fondo de ojo. El ojo observado debía ser dirigido del lado del espejo, y con preferencia, del lado de la llama para mejorar la entrada de los rayos (Hirschberg, 1911).

Follin interpuso años después, entre el reflector y la llama de la lámpara —que se encontraba fija en el instrumento por medio de una varilla—, una lente convexa. De este modo conseguía dirigir los rayos divergentes sobre el espejo. Hizo una de las primeras observaciones y dibujos del vítreo humano, que observó en un caso patológico en el que perdía su transparencia (Figura 76).

Con los años, se hicieron continuas mejoras del oftalmoscopio hasta alcanzar los modelos actuales.



Figura 76. Primeras exploraciones del fondo del ojo. A la izquierda: Portada del tratado de Follin. A la derecha, primeros dibujos de fondos de ojo. El último dibujo a la derecha representa posiblemente un vítreo degenerado. Localiza moscas volantes y las describe como “mouches volantes: a, spectre perlé; b, spectre aqueux; c, spectre globulaire isolé”. Tomado de Follin (Follin, 1863)

Christian Ruete (1810-1867) fue el descubridor e introductor del método indirecto (1852), con el uso de un espejo cóncavo que aumentaba la iluminación —provisto de la perforación central de Babbage—, y un juego de lentes convexas que le permitían observar aumentada la imagen invertida del fondo de ojo. En caso de usar lentes cóncavas se obtenía una imagen derecha (Ruete, 1852).

Para completar la historia de la evolución de este instrumento, hemos de mencionar el oftalmoscopio binocular de Giraud-Teulon (1861). Permitía el examen binocular y concedía las ventajas de la visión estereoscópica, gracias al empleo de dos

prismas romboidales. Su oftalmoscopio fue modificado por B. Fränkel (1909), quien introdujo dos pares de prismas de reflexión total (Giraud-Teulon, 1861).

De trascendental importancia resultó la aplicación de la luz eléctrica al oftalmoscopio. El primer aparato de este tipo fue introducido en América por Dennett (1885), en Nueva York; y en Londres por Julers (1886).

Finalmente, destacar el principio de la fotografía oftalmoscópica desarrollado por Dimmer (1902), Wolff (1903-1908) y Thorner (1909); y la aportación de Charles May, que en 1915 sustituyó el espejo por un prisma de reflexión total (Stewart Duke-Elder, 1962).

4.6.2.3. La aparición de la lámpara de hendidura

La lámpara de hendidura de Gullstrand fue presentada al Congreso de Heidelberg en 1911 y perfeccionada a partir de 1912. El creador de este importante instrumento fue el gran oftalmólogo sueco Allvar Gullstrand (1862-1930), premio Nobel de Medicina en 1911, por sus aportaciones a la correcta resolución de problemas fundamentales de óptica fisiológica, mediante la aplicación del análisis matemático. Sus principales estudios fueron recopilados en la obra *Die optische Abbildung in heterogenen Medien und die Dioptrik der menschlichen Kristalllinse*, en 1908.

Se licenció en Estocolmo en 1888, y dos años más tarde fue doctor con el trabajo sobre el astigmatismo *Beiträge zur theorie des Astigmatismus* (1890).

A partir de 1894 fue nombrado profesor de oftalmología en Uppsala, para luego ocupar las cátedras de oftalmología y óptica física y fisiológica en la misma Universidad (de 1914 a 1927). Recibió en 1928 la medalla *Von Graefe*. Fue el fundador de la ciencia de las dioptrías de los medios heterogéneos. Transformó la simple teoría de Von Helmholtz, donde el ojo era tratado como un instrumento óptico colinear esquemático, en la complicada realidad de su funcionamiento óptico.

Otras contribuciones versaron sobre la teoría general de las aberraciones monocromáticas, la estructura dióptrica del cristalino y el descubrimiento del mecanismo

intracapsular de la acomodación, así como otros estudios (Figura 77) (Stewart Duke-Elder, 1962; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002; Laín Entralgo, 1973).

En 1912, diseñó un nuevo sistema de iluminación. Dicho aparato se basaba en la utilización de una lámpara Nernst, de mayor potencia que las empleadas hasta el momento. El haz de luz se dirigía hacia el ojo del paciente, pasando previamente por una lente que el oftalmólogo debía sostener en su mano.

En torno a 1914, Otto Henker realizó una serie de modificaciones. Sustituyó la lámpara Nernst —prácticamente imposible de conseguir tras la Primera Guerra Mundial— por una lámpara “nitra”, que proporcionaba una luz blanca muy intensa, gracias a que el filamento en espiral estaba rodeado por una atmósfera de nitrógeno. La bombilla se situaba en una caja metálica con varias aberturas de diferentes diámetros que actuaban a modo de diafragmas. Colocado todo ello sobre un brazo móvil y combinado con el microscopio corneal binocular de Siegfried Czapski —que había sido presentado por la Casa Zeiss en 1898—, el nuevo invento se convirtió en la primera lámpara de hendidura. Aunque el microscopio corneal había sido ya introducido por Abbe en 1881, la casa Carl Zeiss desarrolló el diseñado por Czapski (de 1897 a 1899), obteniendo el efecto estereoscópico mediante un sistema de prismas de Porro.

En años posteriores, otros oftalmólogos siguieron experimentando sobre la base de aquel primer modelo. Entre ellos, destacaron Nordenson —con su aplicación de la fotografía al campo de la exploración oftalmológica—, así como Alfred Vogt, con sus trabajos sobre una mejora del método de iluminación, la utilización de luz aneritra, o la valiosa adición de una hendidura variable (Figura 77) (Stewart Duke-Elder, 1962).

Las primeras descripciones derivadas del uso de la lámpara de hendidura fueron iniciadas por Gullstrand, que en 1912, describió el vítreo *in vivo* como una estructura llena de membranas constituidas por un entramado reticular (Gullstrand, 1912).

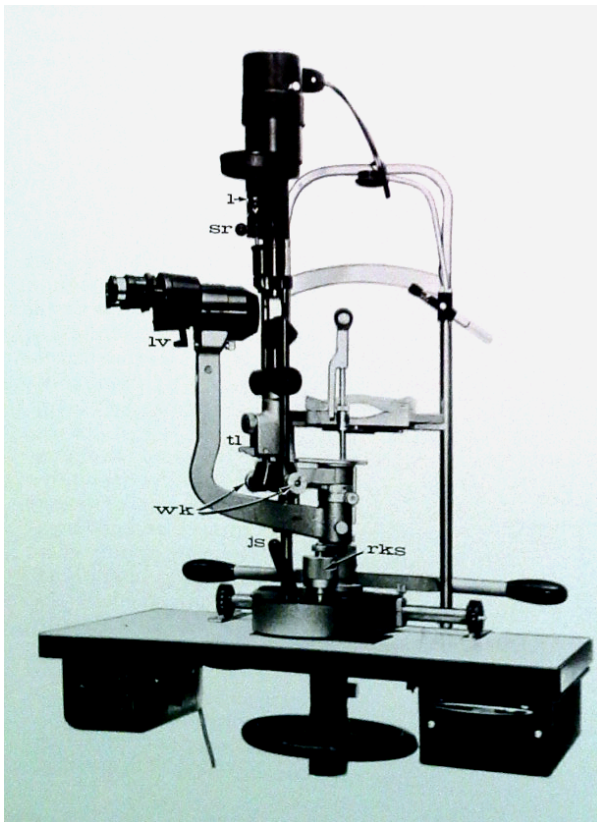
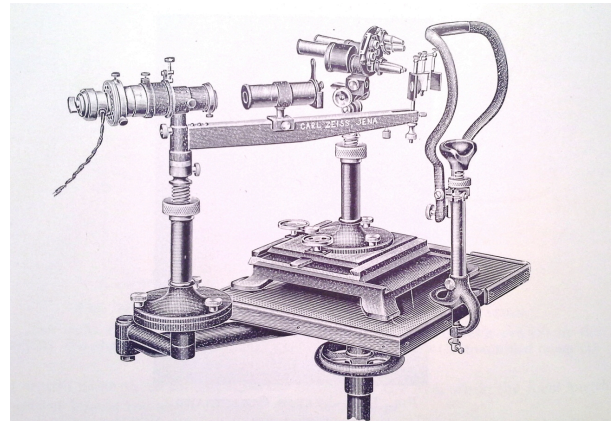


Figura 77. La lámpara de hendidura y el vítreo, su evolución técnica y su creador. **Arriba izquierda:** Uno de los primeros dibujos sobre el vítreo anterior observado con la lámpara de hendidura. **Arriba derecha y abajo izquierda:** Evolución de la lámpara de hendidura desde el primer modelo hasta un modelo actual. **Abajo a la derecha:** Alvar Gullstrand, creador de la lámpara de hendidura. Tomado de Duke-Elder excepto la moderna lámpara que procede de Schepens (S. Duke-Elder, 1961; Stewart Duke-Elder, 1962; Charles L Schepens et al., 2000)

Erggelet (1914) corroboró las observaciones de Gullstrand con su lámpara de hendidura, y remarcó la fina ondulación de los filamentos vítreos y elementos puntiformes flotantes. Describió el espacio de Berger en un paciente con glaucoma secundario, iritis, iridectomía y desprendimiento de vítreo anterior. Finalmente, el mismo año, Erggelet también reconocía la existencia de la *fossa patellaris*, tras observación *in vivo* bajo la lámpara de hendidura. Lo describió claramente así:

“An der Nernstspaltlampe sah man über den Linsenrand hinweg die tellerförmige Grube als nach hinten ausgebuchtete Wand des Glaskörpers.”

Es decir, “Con la lámpara de hendidura de Nernst se pudo ver la concavidad en forma de platillo tras el borde del cristalino como una parte posterior engrosada de la pared del vítreo.” (Erggelet, 1914).

Más adelante, Koeppe (1917) describió al vítreo como fibras verticales y horizontales homogéneamente cruzadas. Además, apoyó las observaciones de Erggelet en relación con el espacio de Berger, y lo consideró un espacio ópticamente vacío (Koeppe, 1917).

Koby, en 1920, usó una fuente de luz de arco y gran amplificación y rechazó la idea de un espacio retrolental de Berger ópticamente vacío; consideró que tenía una estructura delicada basada en fibrillas (Figura 78) (F. Koby, 1920).

Koeppe (1921), rechazó la idea de una auténtica membrana hialoidea, tras exponer la capa más externa de *cortex* hialoideo anterior a una luz polarizada interpuesta. La falta de producción o emisión de colores complementarios indicaba, según él, la ausencia de una auténtica membrana hialoidea estructuralmente diferenciada (Koeppe, 1921).

Tras la Primera Guerra Mundial, se reanudaron los estudios en el cuerpo vítreo humano. Varios autores, entre los que podemos nombrar a Baurmann (1922, 1926), hicieron una descripción similar a la de Koeppe en la que se destacaba un patrón

cuadrículado, o patrón “grill-like”, formado por sucesivas bandas claras y oscuras (Baurmann, 1926; Baurmann y Thiessen, 1922).

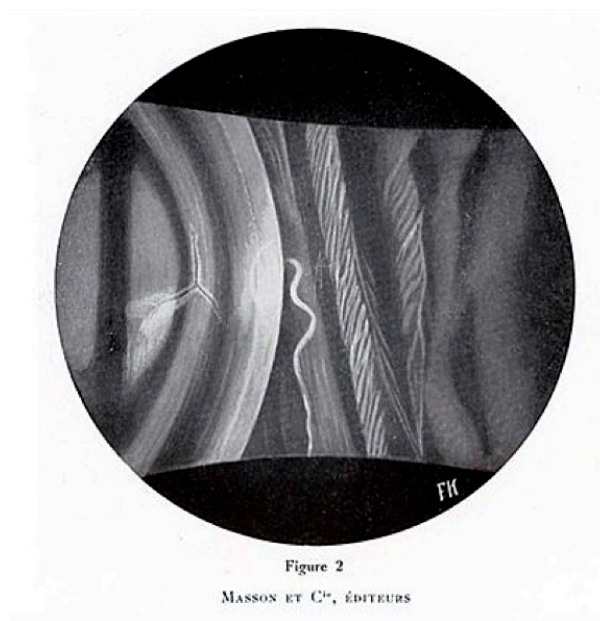
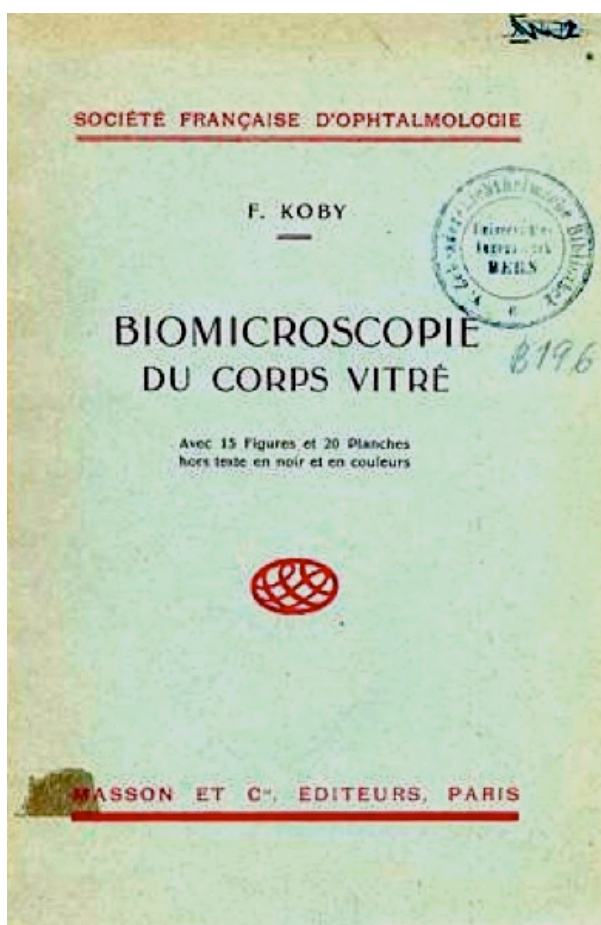


Figura 78. Portada del libro de Koby sobre el cuerpo vítreo y una de sus imágenes sobre el vítreo anterior. Tomado de Koby (F. E. Koby & Lacarrère, 1932)

Dejean en 1926, describió una condensación vítrea en forma de membrana crenada y móvil, la llamada “*limitante intravitréene*” (Déjean, 1926).

En 1927, Mann, describió el vítreo anterior y el canal de Cloquet asociado (I. C. Mann, 1928).

4.6.3. Avances *in vivo* y nuevas técnicas (Después de 1945)

4.6.3.1. La excelencia en la exploración del vítreo *in vivo*

La ya conocida oftalmoscopia directa sólo permite observar una pequeña zona del fondo y con poca profundidad de campo; con lo que la observación anatómica del cuerpo vítreo humano ofrece una pobre información de la estructura del vítreo, preferentemente en el eje visual y polo posterior clínico. La mejora tecnológica de estos instrumentos en esta época es limitada, y se centra en el uso de luz halógena (Welch Allyn Company, 1973) o diodo, el uso de baterías y mejoras ergonómicas (Tasman y Jaeger, 2007).

Sin embargo, el desarrollo de la oftalmoscopia indirecta fue importante en esta época. El campo de visión se amplía, ya que se interpone una lente asférica, usualmente de entre +20 a +40 dioptrías para juntar los rayos de luz de un área mayor del fondo. El problema es que la imagen obtenida es mas pequeña y los detalles son más difíciles de interpretar, en la periferia en particular, donde la estereopsis está comprometida o es imposible de mantener. Este instrumento suele aportar pocos datos sobre la morfología normal de todo el cuerpo vítreo humano, aunque sí sobre la morfología de la base vítrea.

Aunque ya había algunos aparatosos modelos que ocupaban una pequeña mesa, fue en 1947 cuando Schepens desarrolló el primer oftalmoscopio binocular indirecto con gran movilidad, que permitía explorar dinámicamente la retina del paciente. Al principio colgaba de un brazo metálico articulado, para luego pasar a fijarse sobre un casco en la cabeza del médico. Posteriormente, en 1965, Schepens y Pomerantzeff desarrollaron una innovación que dotaba al aparato de la posibilidad de observar el fondo del ojo a través de pupilas pequeñas y con estereopsis (Charles L Schepens, Hartnett, y Hirose, 2000; Tasman y Jaeger, 2007).

Es interesante hablar aquí de la figura de Charles Schepens (1912-2001). Nacido en Bélgica en 1912, Charles Schepens estudió matemáticas antes de dedicarse a la

medicina. De ello su quizás mayor facilidad en el diseño de instrumentación oftálmica. Schepens recibió su título de médico por la universidad de Ghent (Bélgica) en 1935, y se formó como oftalmólogo en Londres, en el Moorfields Eye Hospital.

Cuando Bélgica fue invadida en 1940, el Dr. Schepens se convirtió en un oficial médico en la Fuerza Aérea belga. Después escapó a Francia para convertirse en un líder distinguido de la Resistencia francesa.

Fue capturado dos veces por la Gestapo, pero sobrevivió y emigró a USA en 1947, como becario de investigación oftalmológica en el Laboratorio de *Howe* de Oftalmología de la *Harvard Medical School*. En 1949 se convirtió en el primer director del Servicio de Retina en el *Massachusetts Eye and Ear Infirmary*, el primer Servicio de este tipo en el mundo.

En 1950 el Dr. Schepens estableció el primer centro concebido para la investigación intensiva de condiciones clínicas del vítreo, el desprendimiento de retina y condiciones afines. Se llama actualmente *Schepens Eye Research Institute*, afiliado a la universidad de Harvard y es la mayor organización de investigación independiente del ojo en los EE.UU., un legado vivo de la investigación biomédica y clínica ocular básica. Él diseñó el modelo clínico del oftalmoscopio binocular indirecto, que ahora se utiliza rutinariamente para ver la retina. Sus dispositivos y técnicas quirúrgicas, como la cirugía escleral, se han acreditado con el aumento de la tasa de éxito de la cirugía de desprendimiento de la retina, del 40% al 90% (Figura 79) (Jerry Sebag, 2006).

Pero la técnica realmente importante para el estudio del cuerpo vítreo humano *in vivo* fue la biomicroscopía con lámpara de hendidura. Con esta técnica, a partir de la Segunda Guerra Mundial, se consiguió una exploración profunda del ojo del paciente gracias a la creación de un corte fino de luz, que atravesaba las estructuras oculares diáfanos hasta alcanzar el fondo de ojo. Dichas estructuras son la córnea, el humor acuoso, el cristalino, el vítreo, y la retina. Con un biomicroscopio añadido, de hasta 40 o 50 aumentos en la práctica clínica, se puede observar detenidamente el vítreo.

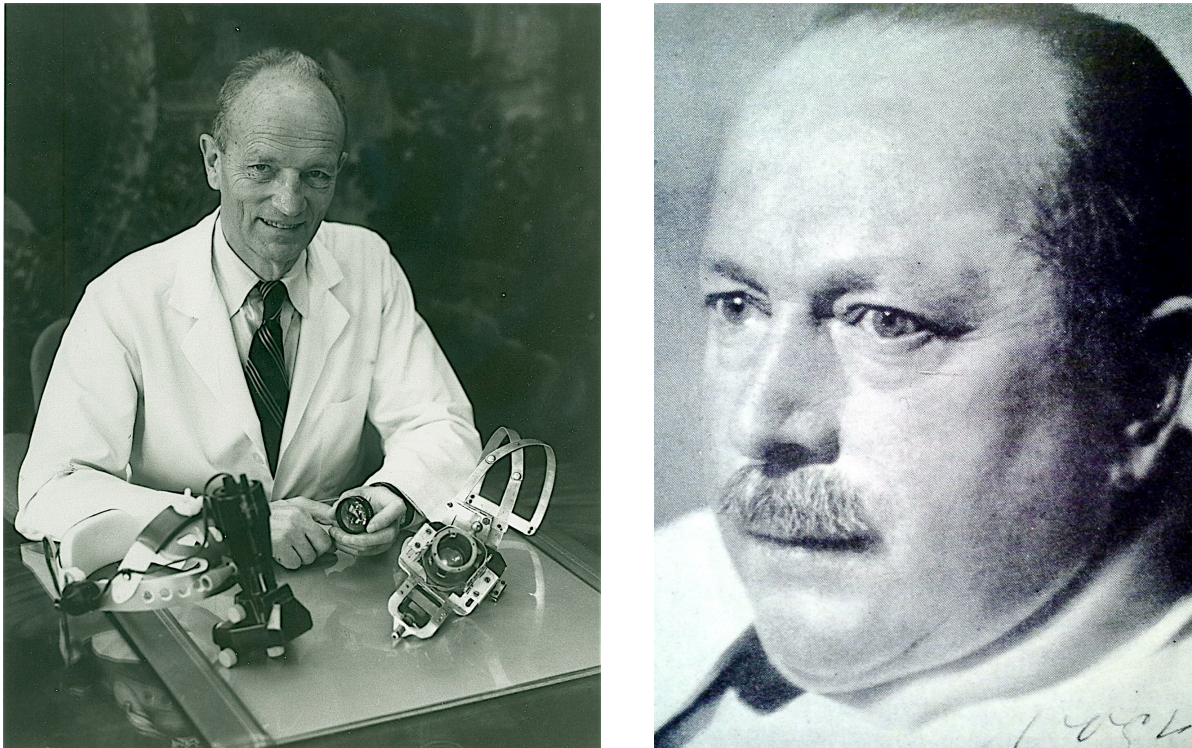


Figura 79. Retratos fotográficos de Schepens y Vogt. A la izquierda, Schepens. A la derecha Vogt. Tomado de Balder (Balder P Gloor, 2008; Jerry Sebag, 2006)

El vítreo anterior o retrolental ya era fácil de examinar directamente en ojos normales, así como en ojos afáquicos y pseudofáquicos. A partir de 1945 se comienza a estudiar el vítreo posterior. Para ello se comenzó a usar el procedimiento de dilatar la pupila con medicamentos específicos, y al añadir lentes especiales (de contacto o no contacto) se pudo alcanzar el resto del vítreo, base vítrea incluida. Además, con suficiente magnificación, se evidenciaban las fibras y células.

Abundan en esta época las autoridades que en su práctica diaria o en sus investigaciones reconocen diversos patrones biomicroscópicos del vítreo, como Alfred Vogt de Zürich (1941) (Figura 79), Goldmann (1954, 1957) o Busacca (1957). Estos oftalmólogos publicaron sus hallazgos en tratados sobre biomicroscopía con lámpara de hendidura (A. Busacca, 1957; Balder P Gloor, 2008; Goldmann, 1949, 1954, 1956, 1968; Alfred Vogt, 1941) (Figuras 80 a 82).

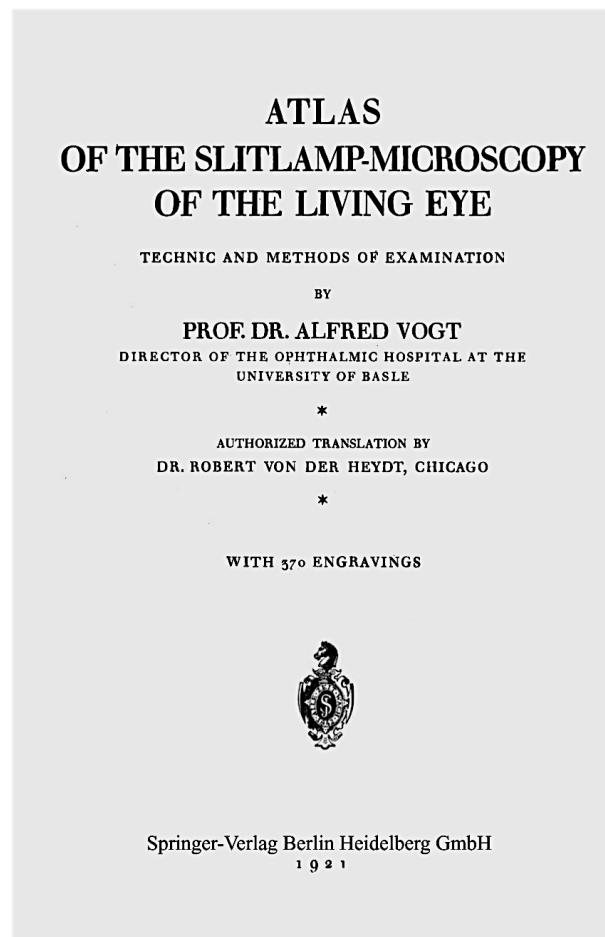


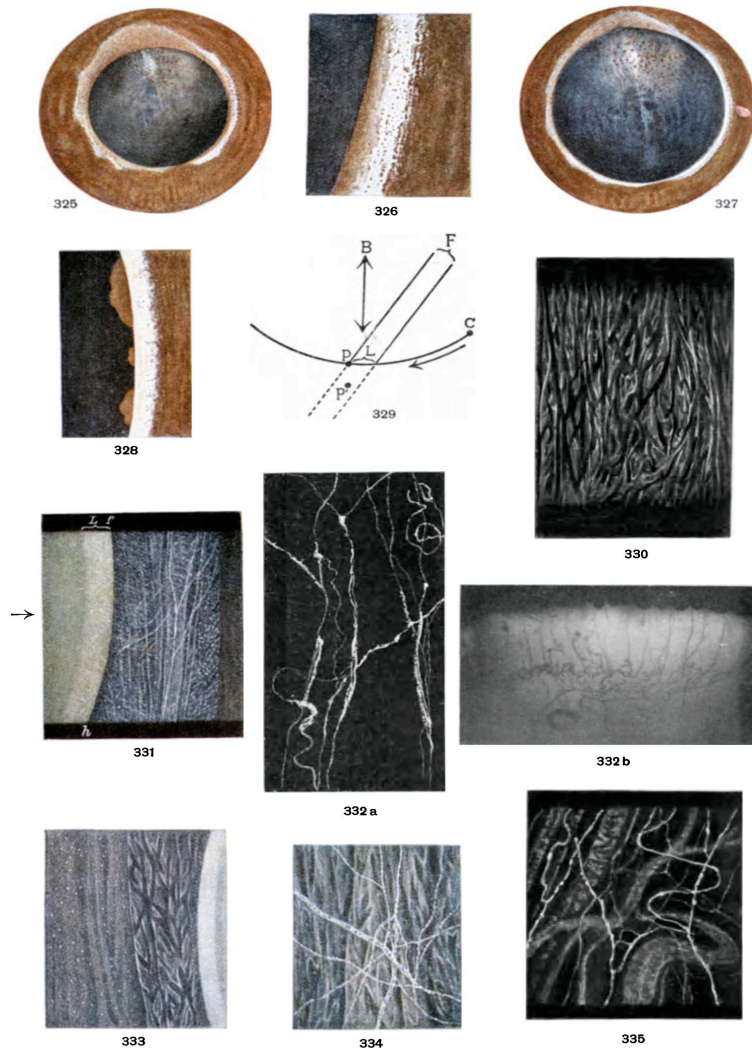
Figura 80. Portada del libro de Alfred Vogt sobre la exploración biomicroscópica del ojo con lámpara de hendidura. Tomado de Vogt (Alfred Vogt, 1941)

En 1942 Vogt describía el canal hialoideo bajo lámpara de hendidura y confirmaba los hallazgos previos de Stilling (Alfred Vogt, 1941).

Entre 1942 y 1944 Weber apoyó las ideas de Koby sobre el espacio retrolental y consideró que presentaba una estructura no vacía, sino con un patrón de fibrillas finas (Tasman y Jaeger, 2007).

Fig. 325—335.

Tafel 35.



Vogt, Atlas.

Verlag von Julius Springer, Berlin.

Figura 81. Imágenes del vítreo humano no patológico con lámpara de hendidura descritas por Vogt. A continuación se describen las figuras impresas y numeradas Fig. 330: Usando lámpara Nernst, se observa una membrana reflectante, plegada, fina, móvil, retrolental. Se ve más en jóvenes. Tiene pliegues verticales y diagonales. Detrás de su límite mas profundo hay un espacio ópticamente vacío, y más atrás se observan nuevas membranas muy profundas. La fig. 331 demuestra la red fibrilar del vítreo retrolental en un hombre de 36 años de edad. La fig. 332 a representa remanentes de tunica vasculosa lentis en el vítreo retrolental más periférico de un niño de pocos meses de edad. La fig. 332b procede de un ojo de un feto (26 cm de longitud) con ventana escleral y exploración *post mortem* bajo lámpara de hendidura. Un contraste (Berlin Blue) fue inyectado en la arteria carótida interna. Se observan remanentes de la tunica vasculosa lentis en la perifería vítrea retrolental. La fig. 334 demuestra la red fibrilar vítrea retrolental senil en una mujer de 80 años. Se aprecian membranas especialmente brillantes. Las demás figuras se refieren a casos patológicos. Tomado de Vogt (Alfred Vogt, 1941)

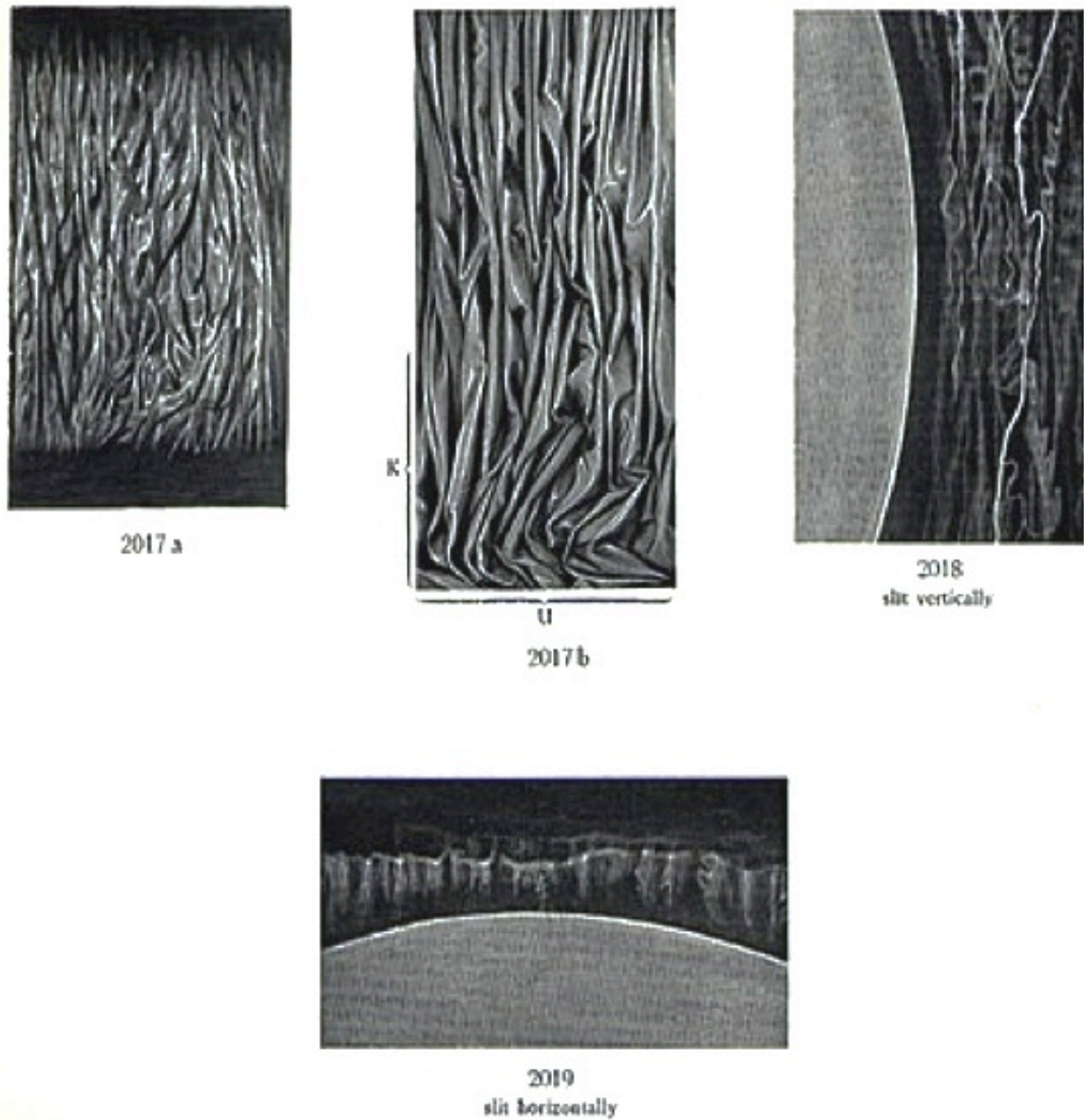


Figura 82. Detalles del vítreo retrolental. Bajo lámpara de hendidura con iluminación Nernst o bien de arco, se puede observar una membrana reflectante, plegada, fina, móvil. Se observa más brillante en jóvenes. Tiene pliegues verticales y diagonales. Detrás de su límite más profundo hay un espacio ópticamente vacío. Tomado de Vogt (A Vogt, 1942)

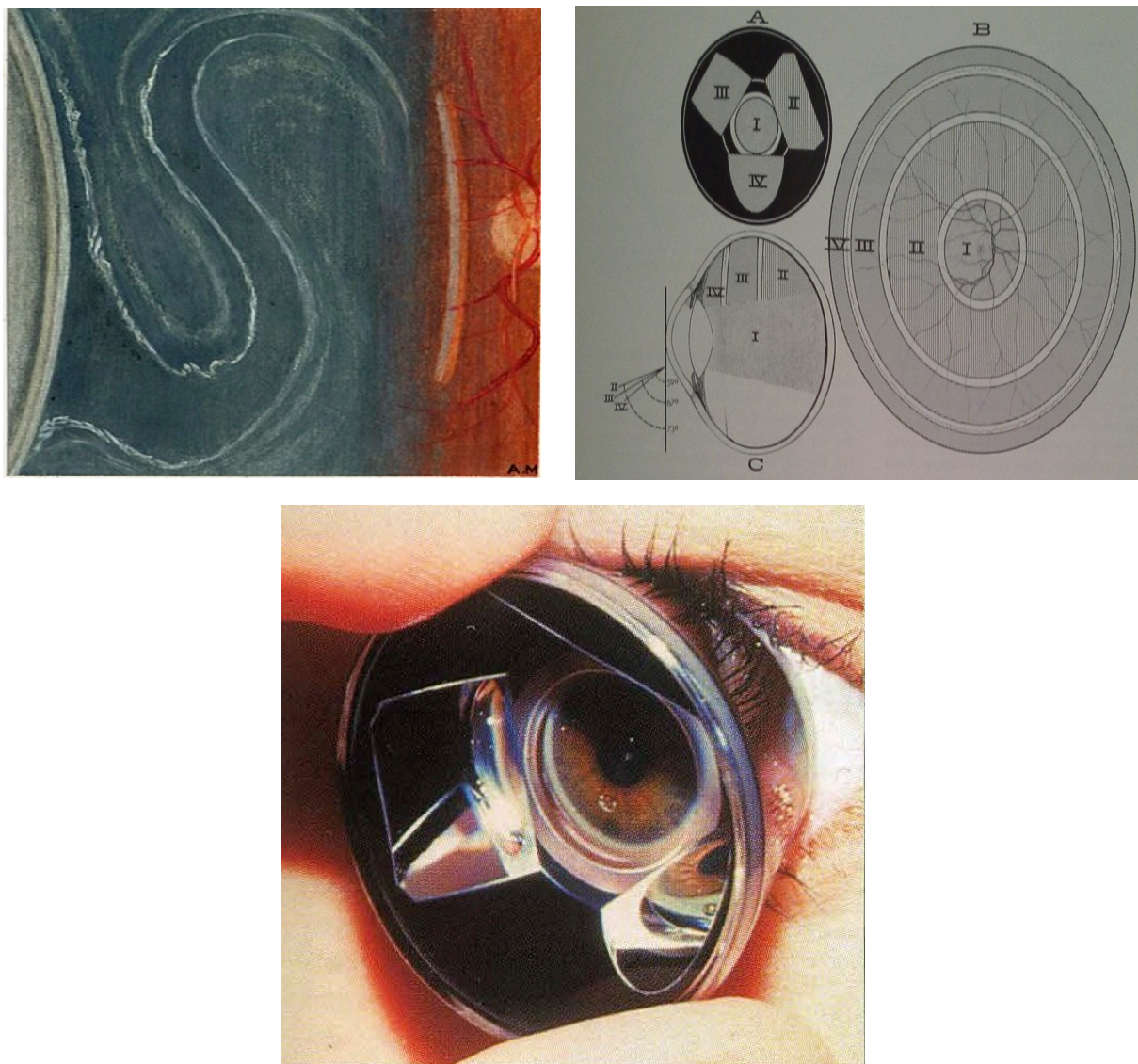


Figura 83. Aportaciones de Goldmann. **Arriba Izquierda.** El dibujo ilustra una de las primeras observaciones de todo el vítreo axial con la lente de contacto de Goldmann (cristal central). Se aprecia el canal de Cloquet y las densidades ópticas lamelares vítreas circundantes. **Arriba derecha.** La lente de tres espejos de Goldmann y sus áreas de observación. **Abajo,** la lente de tres espejos de Goldmann en uso. Tomado de Goldmann para la imagen superior izquierda. Tomado de Schepens para el resto (Goldmann, 1949; Charles L Schepens et al., 2000)

Hruby (1942, 1950) desarrolló una lente plano-cóncava de - 55 dioptrías que era sostenida por un vástago metálico unido a la lámpara de hendidura. La lente se debía

acercar bastante a la córnea para observar el fondo ocular y el vítreo central y posterior. Fue un hito que abrió la puerta a innumerable cantidad de lentes de aire y de contacto, desarrolladas años después para la exploración del vítreo más profundo (K Hruby, 1950; K. Hruby, 1954; Karl Hruby y Posner, 1950).

De entre la enorme variedad de lentes disponibles desarrolladas en esta época y que permitieron el acceso con lámpara de hendidura a la exploración panvítrea *in vivo*, podemos destacar la “lente de tres espejos” de Goldmann. Con ella, se puede explorar prácticamente todo el vítreo; y si se inclina la columna de iluminación de la lámpara, siguiendo las recomendaciones de Schepens, se podía mejorar la visualización del vítreo periférico. Eisner añadió un indentador escleral a la lente de Goldmann con la que mejoraba la exploración clínica (Figura 83) (Goldmann, 1949).

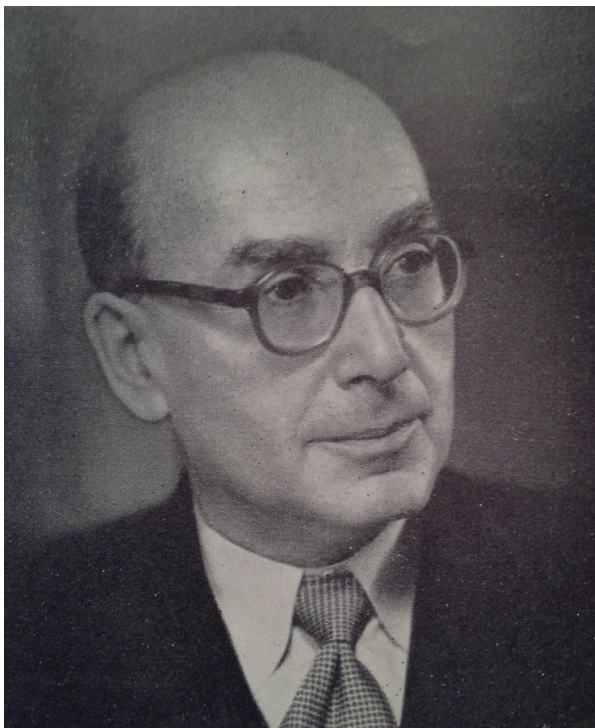


Figura 84. Goldmann y la portada de su libro sobre la exploración del vítreo *in vivo*. Tomado de Duke-Elder (Stewart Duke-Elder, 1962)

Aquí cabe mencionar la figura de Hans Goldmann (1899-1991), profesor de oftalmología en Berna (Suiza), y uno de los más importantes diseñadores de nuevos instrumentos de exploración ocular. Tras aprender óptica fisiológica con Tschermak, dedicó parte de su vida a mejorar antiguos instrumentos de exploración del ojo y diseñó nuevos instrumentos cruciales, y de uso diario en todos los centros oftalmológicos del mundo. También estudió el cristalino, las cataratas y el glaucoma (Figura 84) (BR Gloor, 2009; Gorin, 1982; Hirschberg et al., 2002).

La biomicroscopía del cuerpo vítreo fue descrita por Berliner (1949). En sus hallazgos observó lamelas u hojas, que alternaban con áreas ópticamente oscuras. Otros autores incorporaron fuentes de iluminación más fuertes y describieron fibrillas en las áreas aparentemente vacías.

Algunos autores concluyeron que las estructuras lamelares estaban también compuestas por fibrillas. Las lamelas se observaron ancladas a la base vítrea y tenían un curso anteroposterior y algo descendente, como suspendidas en el cuerpo vítreo y bajo los efectos de la gravedad. Estas estructuras seguían los movimientos de los ojos y volvían a su posición inicial poco después de cesar los movimientos oculares sacádicos o incluso de persecución. En particular, Vogt (1942) describió una lamela retrolental específica, suspendida verticalmente, que se denominó “*plicata* de Vogt” (M. Berliner, 1951; ML Berliner, 1949; A Vogt, 1942; Alfred Vogt, 1941).

El Bayadi (1953) desarrolló una lente cóncava de +60 dioptrías y recomendaba un ángulo de al menos 10° entre la columna de iluminación y el eje de observación de la lámpara. Da una imagen invertida y permite, como lente interpuesta en el aire y sin contacto con la córnea, un estudio dinámico, con el movimiento ocular, del canal de Cloquet y del efecto Tyndall en el vítreo medular y posterior. Similares a esta lente, se han desarrollado otras de no contacto como la de +78 o la de +90 dioptrías (El Bayadi, 1953) (Figura 85).

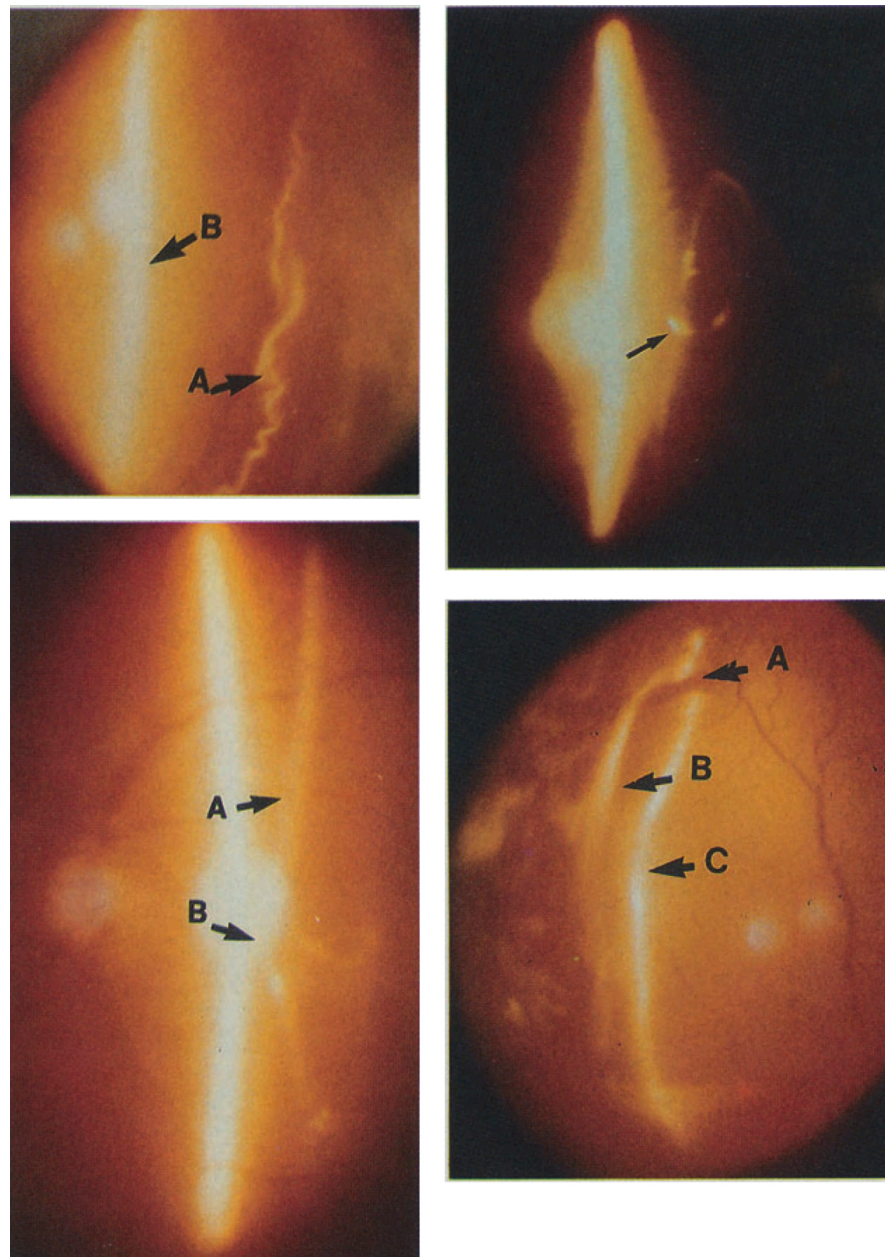


Figura 85. La exploración del vítreo con la lente de El-Bayadi. Imágenes de exploración del vítreo *in vivo* bajo lámpara de hendidura y lente El-bayadi. Se aprecian densidades lamelares intravítreas. Abajo derecha, ruptura retiniana superior (A) y tracción vítreo asociada. Casos patológicos demostrativos (Tomado de Schepens (Charles L Schepens et al., 2000)

Hilding, en 1954, realizó estudios sobre el vítreo anterior en ojos fáquicos y afáquicos y opinó que la membrana hialoidea era una mera condensación del vítreo (A. C. Hilding, 1954; A. Hilding, 1954).

Busacca, de 1953 a 1957, y Goldmann en 1954, describieron el espacio retrolental como un espacio triangular con su base limitada por la capsula posterior del cristalino y cuyo *apex* abocaba a la apertura anterior del canal de Cloquet. Sus límites laterales se basaban en una condensación vítrea en forma de membrana crenada y móvil, la llamada “*limitante intravitréene*” ya descrita por Dejean en 1926. Esta membrana de Dejean era la misma que la descrita por Vogt en 1941, y que denominó “*plicata*” (Busacca, 1953; A. Busacca, 1953, 1957, 1958; Goldmann, 1954, 1956).

Busacca, en 1957, consideraba que la *plicata* de Vogt era una membrana intravítrea única que descansaba sobre la membrana hialoidea anterior en la región periférica de la cápsula posterior del cristalino, y se separaba o reflejaba en este punto para dirigirse hacia atrás y conformar la membrana intravítrea (A. Busacca, 1957).

En 1961, Duke-Elder y Wybar describieron el espacio de Berger como una cavidad llena de humor acuoso. Duke-Elder también reconocía la existencia del ligamento de Wieger en 1961, pero sin una exacta descripción anatómica (S. W. Duke-Elder, 1961).

Rosen, en 1962, describía una posición de exploración especial, en la que el paciente mira hacia abajo unos 70 grados, preferentemente con dilatación de la pupila: La llamada “posición de microzonuloscopia” (Emanuel Rosen, 1966, 1969).

Con esta técnica, Rosen, en 1965, 1966 y 1969, publicaba investigaciones sobre el cristalino y la región retrolental; describió la *zonula*, los espacios de Hannover y Berger, así como el canal de Petit, la *fossa patellaris* y el ligamento de Wieger (Emanuel Rosen, 1966, 1969).

Busacca (1967) ofreció una compleja descripción biomicroscópica del cuerpo vítreo humano sano y visible transpupilarmente, que incluye sólo una parte de todo el cuerpo vítreo humano. Distinguió desde el centro a la perifería, seis áreas principales:

El sistema central, el sistema de pliegues (*plicata* de Vogt), el sistema radial, el sistema sacular, el vítreo posterior y el sistema cortical o *cortex* vítreo.

Así, el sistema central incluía al canal de Cloquet o sus remanentes, pero sólo algo más de la mitad anterior del canal, el visible biomicroscópicamente con la tecnología existente por entonces. La *plicata* de Vogt se definió como un grupo de membranas *plicata* alrededor del canal de Cloquet. Para él, había dos tipos de membranas *plicata*, una más interna que es continuación de la lámina hialoidea anterior periférica y un grupo de membranas más que provenía de la lámina hialoidea anterior.

El sistema radial lo definió como láminas que delimitaban sacos y espacios menores, que iban desde el ecuador periférico hasta la *plicata* de Vogt y la porción media del canal de Cloquet.

El sistema sacular consistía en lamelas de recorrido muy corto, con origen en la base vítrea y el destino en el preecuator periférico, en un patrón en hojas de cebolla, pero con la superficie convexa mirando al canal de Cloquet. La más interna y grande lamela, que mira al canal de Cloquet, la denominó "*lame radiaire principale*", límite anterior del vítreo posterior. Esta región del vítreo posterior era una zona difícil de explorar, que presentaba muchas lamelas pero no se pudo definir patrón alguno. Las mismas dificultades de observación se tenían con el sistema del *cortex* vítreo, que solo se observaba en casos patológicos, como un coloboma de iris o un desprendimiento de vítreo posterior (Archimede Busacca, 1966; Duguid, 1967).

Busacca, en el mismo año, investigaba las estructuras del vítreo anterior con lámpara de hendidura y dudaba de que el ligamento de Wieger fuera realmente una estructura anatómica real (opinión que adelantó ya en 1956). Opinaba, en todo caso, que era un punto donde convergían y se unían la hialoides anterior y la cápsula posterior. Destacaba la existencia de la *fossa patellaris* y describía también variantes del canal de Cloquet; confirmó las observaciones de Vogt, Gasser y Stilling en relación con el canal. Afirmó que la lámina hialoidea anterior cerraba frontalmente el canal de Cloquet gracias a una fina extensión tisular. Por último, dijo que la lámina hialoidea anterior central tenía un origen en el vítreo primario o vascular, y la porción periférica de

la misma, un origen en el vítreo secundario (Figura 86) (Archimede Busacca, 1966; Duguid, 1967).

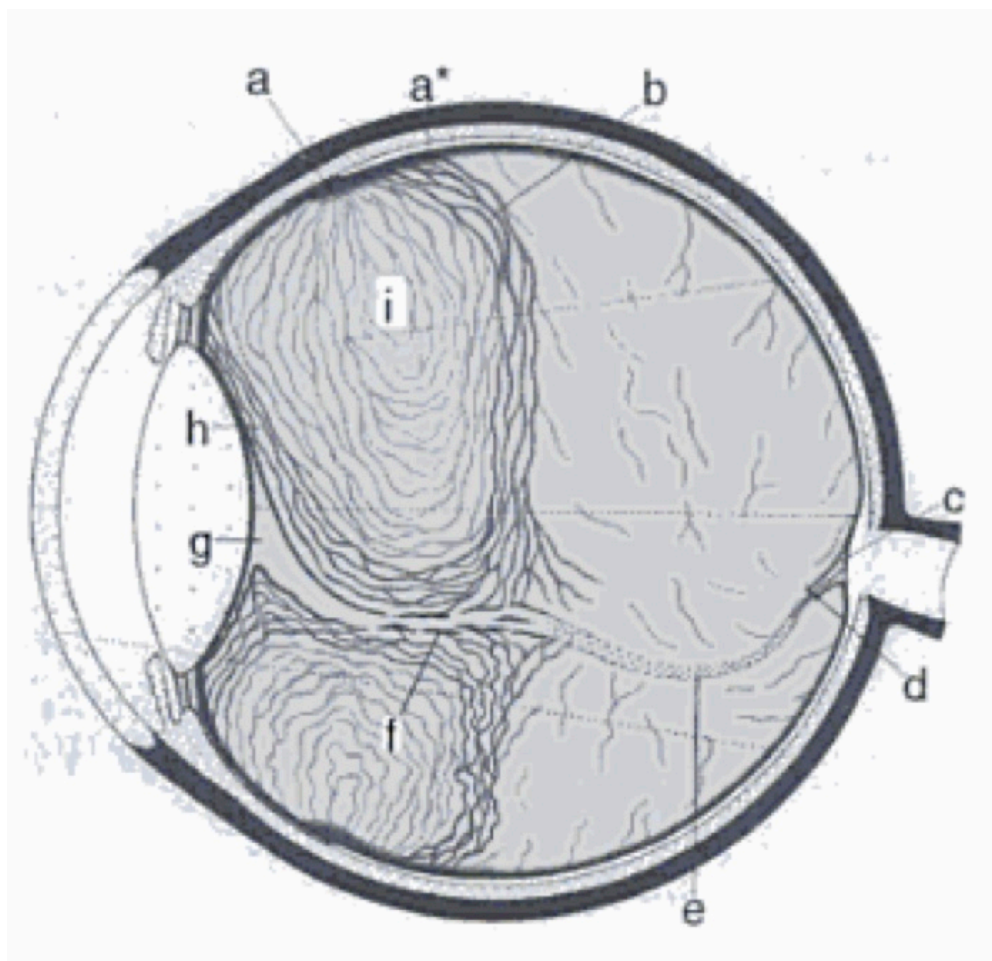


Figura 86. Hallazgos de Busacca en la exploración biomicroscópica del vítreo humano. a base vítrea, a* cortex vítreo adelgazándose hacia el polo posterior, b la "lame radiaire principale", c glía epipapilar, d densidad anular, e parte del canal de Cloquet (invisible con biomicroscopía sin lentes de exploración adicionales, como se aprecia en la mitad posterior del vítreo en el dibujo), f sistema central centrado por el canal de Cloquet, g área retrolental, espacio de Erggelet, h las capas plegadas "plicata de Vogt", i sistema de sacos y espacios. Tomado de Busacca (Archimede Busacca, 1966)

Rosen, en 1970, confirmó la existencia del ligamento hialoideozonular, previamente descrito por Minsky (Minsky, 1942; E Rosen, 1970).

Así como el vítreo anterior se puede observar y fotografiar directamente con la lámpara de hendidura, no es así con el resto del vítreo. Para ello, se necesitan usar lentes interpuestas. El vítreo periférico, como comentó Schepens, ofrece retos difíciles para la exploración. Para alcanzar el vítreo periférico, la imagen pupilar del paciente se ovaliza, más en el caso del vítreo nasal y temporal, con lo que hay que reducir el ángulo entre la iluminación y observación, así como ajustar la orientación de las columnas y reducir la distancia interpupilar del biomicroscopio. Con ello, mejoramos la estereopsis en parte. El uso de lentes interpuestas de no contacto o aéreas es frecuentemente frustrante. Se mejora la observación del vítreo periférico con lentes de contacto, que se apoyan sobre la córnea (Charles L Schepens et al., 2000).

Schepens (1983, 2000) recomendaba un barrido en los ejes verticales o bien horizontales —y el uso de lentes de contacto de exploración— para observar mejor el fenómeno Tyndall en el vítreo posterior (Charles L Schepens et al., 2000).

También han aparecido nuevas lentes de contacto de campo amplio, como la Mainster (1986) de +61 dioptrías, la panfundoscópica de +85 dioptrías o las quirúrgicas, como veremos más adelante. Todas ellas son convexas y ofrecen una vista realmente panorámica del vítreo con excelente estereopsis. Las lentes quirúrgicas también permiten una observación detallada de la periferia vítrea, combinadas con biomicroscopios quirúrgicos e incluso lámpara de hendidura quirúrgica (Mainster, Crossman, Erickson, y Heacock, 1990; Peyman, Mainster, y Landers, 1995) (Figuras 87 y 88).

En particular, la lente panfundoscópica de Rodenstock, se basó en un diseño de 1969 de Schiegel, con muy alto poder positivo y algunas mejoras ópticas (Schlegel, 1969).

Kakehashi (1991) usó una lente de +90 dioptrías y una técnica fotográfica depurada con lámpara de hendidura para inmortalizar los cortes de luz del vítreo *in vivo* (Kakehashi, Akiba, y Trempe, 1991).

Packer, en 1988, opinó que el estudio de la estructura y la patología del cuerpo vítreo *in vivo* mejoró desde los *años cincuenta* hasta la actualidad, gracias a un cúmulo de mejoras técnicas y procedimientos clínicos, entre los que incluyó: Mejoras en las máquinas de exploración, en las fuentes de luz y la toma de imágenes; una pupila bien dilatada; exploración en cámara oscura y adaptación escotópica del explorador (Packer y Newsome, 1988).

Kiryu (1993) opinaba que el uso de luz verde aneritra o un láser verde parece mejorar la observación del vítreo. También concluyó que el uso de un haz de luz en forma de hendidura hace que el estudio del vítreo sea superior con la lámpara de Gullstrand que con oftalmoscopios directos o indirectos (Kiryu et al., 1993).

Finalmente, Schepens (1999) recomendó el uso de las lentes de exploración con técnicas fotográficas y de grabación en tiempo real (Charles L Schepens et al., 2000).



Figura 87. Lentes de exploración vítrea y retiniana en la actualidad.

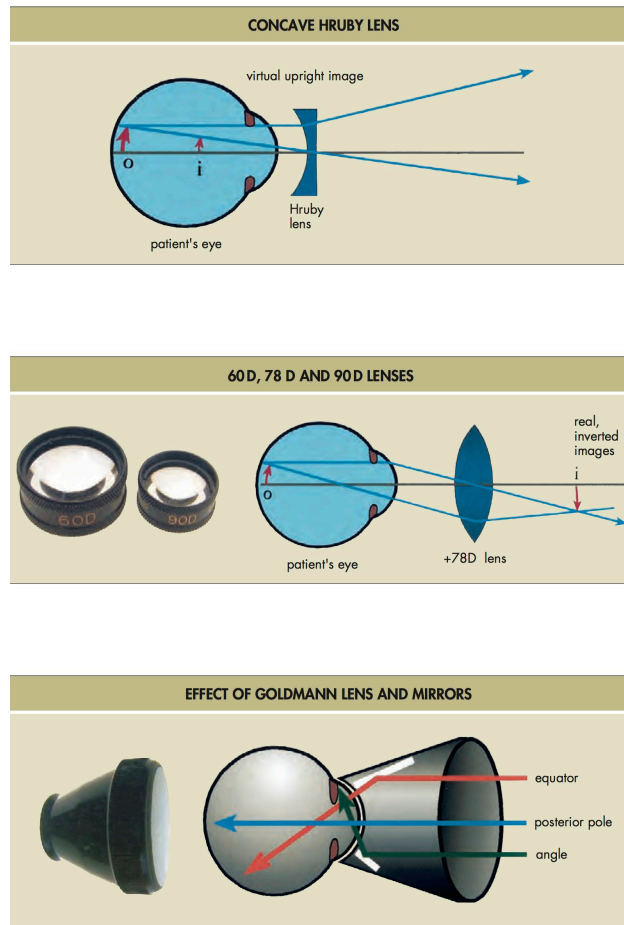


Figura 88. Óptica de la lente de Hruby, lentes de no contacto y lente de Goldman. Tomado de Yanoff (Yanoff & Duker, 2013)

4.6.3.2. La microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura.

El uso de microscopía de iluminación con hendidura en campo oscuro *post mortem* fue una técnica derivada de la lámpara de hendidura de Gullstrand, en la que diversos autores hicieron variadas descripciones de la estructura vítrea. La técnica se basa en iluminar el espécimen con una luz a través de una hendidura de apertura o grosor variable. El corte histológico obtenido con la luz (sección óptica) en el vítreo

transparente, es un plano que se observa con un ángulo determinado. El fenómeno Tyndall es de capital importancia en estas investigaciones. Se observa mejor con amplios ángulos de incidencia de una fina hendidura de luz, y para ello se usa una separación amplia entre el eje de iluminación de la lámpara y la línea de observación del biomicroscopio. El ángulo observación-iluminación que mejor permite apreciar el fenómeno Tyndall es el de 90 grados. Con esta técnica evitamos fijación tisular, contrastes o tinciones (J Sebag, 1989a, 1989c; J. Sebag, 2004b).

Esta técnica marca una inflexión en la evolución histórica del estudio del vítreo, al iniciarse aquí los primeros estudios microscópicos en ojos frescos *post mortem*. Se aúna, por primera vez, la exploración *in toto* del cuerpo vítreo fresco y sin artefactos de fijación, con el uso de un corte de luz asociado a un microscopio —como escrutador de las estructuras vítreas—, todo ello en condiciones controladas. A partir de esta fecha, muchas técnicas de laboratorio se desarrollaron para mejorar las investigaciones.

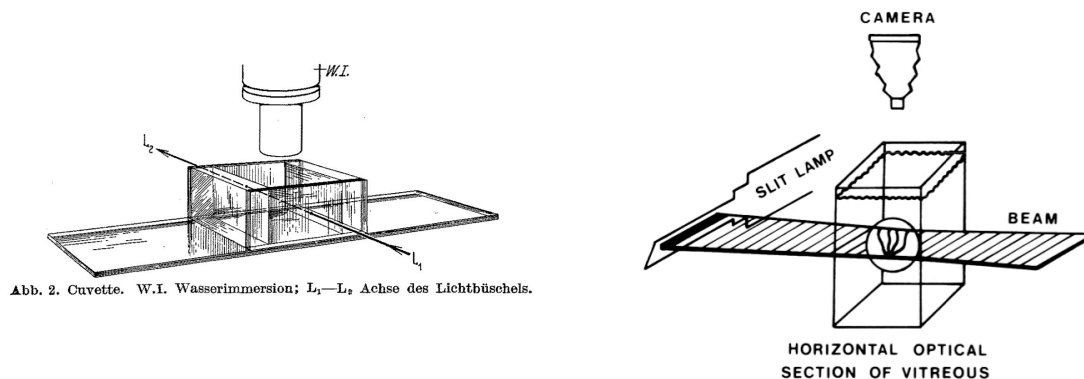


Figura 89. Estudios del vítreo con ultramicroscopio y microscopio de campo oscuro con iluminación de hendidura. **Izquierda**, exploración con el ultramicroscopio. Tomado de Goedbloed (Goedbloed, 1934). **Derecha**, exploración mediante microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura. Tomado de Sebag (J Sebag, 1989b)

Goedbloed, en 1934, y un año después, Friedenwald y Stiehler fueron los pioneros de esta técnica. Usaron el ultramicroscopio y el microscopio de campo oscuro para

dilucidar la estructura del cuerpo vítreo. Sus hallazgos fueron que el vítreo es un gel sin ninguna estructura tisular microscópica —membranas, fibras o lamelas— detectable, *sensu estricto* (Friedenwald y Stiehler, 1935; Goedbloed, 1934) (Figura 89).

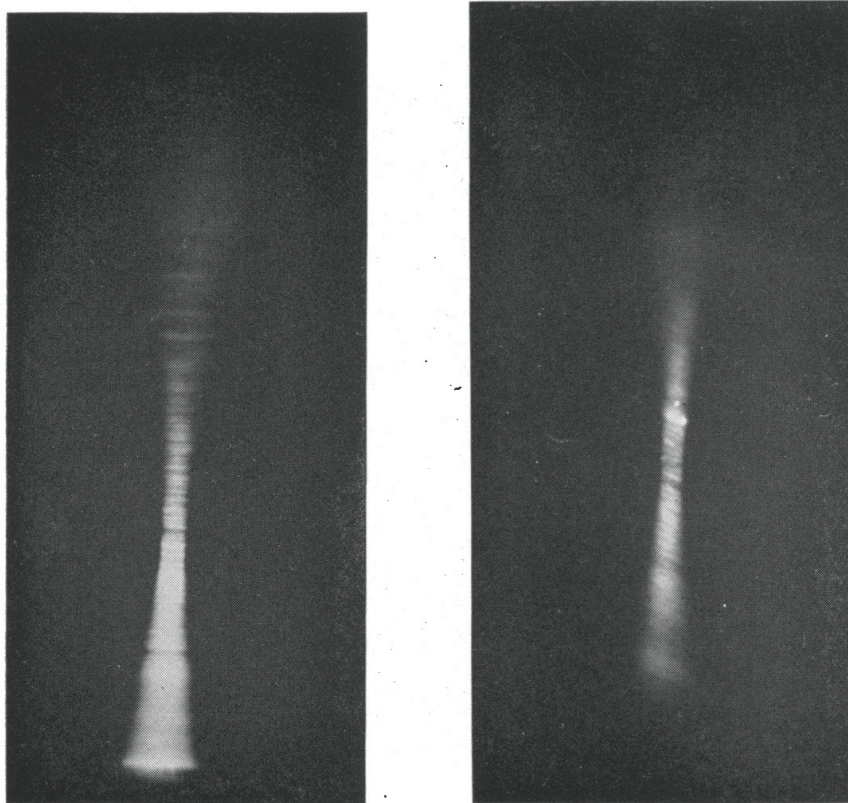


Figura 90. Observación del cuerpo vítreo bajo ultramicroscopio. Tomado de Friedenwald (Friedenwald & Stiehler, 1935)

Así, Goedbloed (1934) describió estructuras pseudofibrilares, y al año siguiente, Friedenwald y Stiehler (1935), del *Wilmer Ophthalmological Institute* asociado a la *Johns Hopkins University* (Baltimore, US), observaron un patrón similar a hojas concéntricas en el cuerpo vítreo. Sus conclusiones fueron que las hojas concéntricas están formadas realmente por “proteína residual” o “vitreína”, y no por fibras —

recordemos que Mörner, en 1894, descubrió la “vitrosina” y concluyó que pertenecía al grupo de los colágenos—. Además, opinaron que los espacios entre las hojas estaban llenos de un fluido viscoso que le dan al vítreo su carácter de turgencia. Los hallazgos fueron comprobados con el ultramicroscopio (Friedenwald y Stiehler, 1935; Goedbloed, 1934) (Figura 90).

Friedenwald y Stiehler (1935) confirmaron además los estudios del canal vítreo —realizados por Stilling— mediante el uso de hendidura de luz, que demuestran la ausencia de fenómeno Tyndall en el canal de cloquet, efecto que indirectamente revela pobreza en elementos tisulares. El uso de tinta india delineó perfectamente el canal hialoideo, y una burbuja de aire atrapada en el canal podía ser forzada a recorrerlo inclinando el espécimen ocular (Friedenwald y Stiehler, 1935).

Muchas de las dificultades de la biomicroscopía con lámpara de hendidura *in vivo* fueron ampliamente superadas con el uso de la microscopía de campo oscuro con hendidura *post mortem*. Pau y Eisner usaron esta técnica con la que se puede estudiar el cuerpo vítreo *in toto*.

Pau (1951) aisló cuerpos vítreos bovinos suspendidos en solución de Ringer. Sus observaciones eran comparables a las humanas. Así, encontró una red fibrilar densa concentrada en la región del cuerpo ciliar (base vítrea), de donde las lamelas partían hacia el interior del vítreo para alcanzar la zona de la cabeza del fascículo óptico. Con ello, confirmó los hallazgos de Straub en ojos fijados en cromato, en sus estudios de 1888 (H. Pau, 1951; Hans Pau, 1951).

Según Pau, la lamela más central delimitaba un amplio túnel retrolental, que se estrechaba progresivamente hasta alcanzar 2 mm de diámetro junto a la cabeza del fascículo óptico. Otra de las aportaciones de Pau es que distinguía entre lamelas vítreas internas y externas. Las primeras, más arrugadas, las consideró meras condensaciones de la red fibrilar, y con función protectora contra la diseminación rápida de elementos patológicos; mientras que a las lamelas externas, muy lisas y de organización regular, les atribuyó una función tectónica contra el colapso vítreo. A las más internas lamelas las denominó “*gefältelte Membranen*” (Figura 91).

La red fibrilar descrita por Pau era visible en el vítreo fresco con poca magnificación, y se remarcaba con el paso de los días.

Pau opinaba también que las lamelas intravítreas podrían ser remanentes gliales tras la desaparición de los vasos hialoideos.

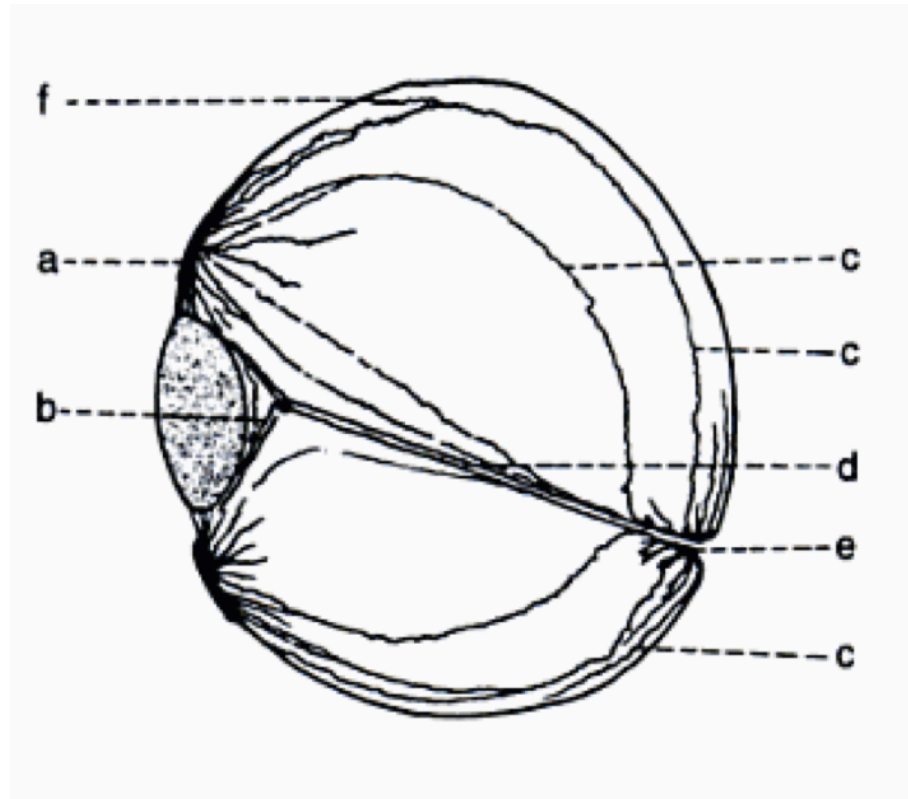


Figura 91. Dibujo de H. Pau sobre la estructura del vítreo de un ternero en el que se muestran las lamelas intravítreas. a: lamela conectada a la base vítrea; b: vítreo central; c: lamela intravítrea; d: Canal de Cloquet; e: tejido glial; f: transición de la "gefältelte Membran" periférica a la lámina hialoidea anterior. Tomado de Pau (Hans Pau, 1951)

Eisner (1973) describió un tipo de lamelas similares a las de Pau, que denominó "*tractae*". Tenían la forma de túneles o tubos, incluidos unos dentro de otros, y parecían nacer del área vítrea prepapilar para abrirse y dispersarse hacia adelante.

Georg Eisner nació 1930 en Basilea (Suiza), en el seno de una familia de médicos. Cuando era joven, Georg Eisner asistió a una escuela secundaria orientada a las humanidades, el *Humanistisches Gymnasium* en Basilea. Luego trabajó como carpintero en un kibutz antes de asistir a la escuela de medicina en las universidades de Basilea y París. Recibió su título de doctor en 1960. Georg Eisner estudió oftalmología con F. Rintelen en Basilea y con H. Goldmann y Niesel en Berna. Como catedrático de oftalmología, ocupó posiciones de liderazgo en el Hospital de Ojos de la Universidad de Berna (*Inselspital*), y fue Decano de la Facultad de Medicina. Se retiró de sus cargos académicos en 1993. Los intereses de investigación de Eisner son principalmente la biomicroscopía del fondo de ojo periférico, la estructura del cuerpo vítreo y la viscocirugía. También se dedica a temas artísticos (Figura 92).

Eisner (1971,1975) suspendió cuerpos vítreos humanos —delicadamente disecados de ojos frescos—, en soluciones salinas isotónicas, y luego los colocó en un contenedor dentro de un cubo de paredes negras. La observación se hacía a través de aperturas acristaladas a los lados del cubo. El ángulo de la luz incidente y la apertura de la hendidura se variaba según la necesidad (Figura 93).

La correlación de la microscopía óptica y la de campo oscuro con lámpara de hendidura es bastante alta, como se puede comprobar en las imágenes comparativas (Figura 94).

Eisner creó imágenes tridimensionales como composición de muchos cortes ópticos bidimensionales. La dispersión de la luz y el fenómeno Tyndall eran diferentes según las zonas estudiadas del vítreo. Así, el centro del vítreo ofrecía menos densidad tisular y dispersión de luz que la perifería vítrea. Excepciones a este hecho eran áreas de transparencia óptica en ciertas regiones del *cortex* posterior, concretamente en la corteza vítrea relacionada con la mácula, disco óptico, vasos sanguíneos, y anomalías de la retina. Las denominó “*lücken*” prefoveal, prepapilar, prevascular y preanomalía. “*Lücken*” significa discontinuidad, canal, agujero, laguna o cisterna (Albrecht y Eisner, 1982; Denlinger, Eisner, y Balazs, 1980; G Eisner, 1972, 1974; Eisner y Daicker, 1977; G. Eisner, 1971a, 1971b, 1971c, 1972, 1973a, 1973b, 1973c, 1974, 1975a, 1975b,

1978; Eisner, 1989; Eisner y Bachmann, 1974a, 1974b, 1974c, 1974d; Georg Eisner, 1971, 1973, 1975; Eisner, 1976; Georg Eisner, 1978; Eisner y Bachmann, 1974a, 1974b, 1974c, 1974d; Gantenbein y Eisner, 1992) (Figuras 95 a 106).



Figura 92. Fotografía de Georg Eisner. (Eisner website)

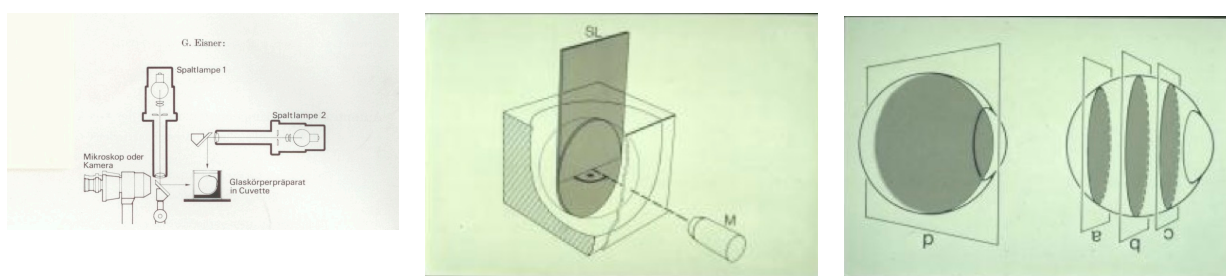


Figura 93. Método de microscopía de campo oscuro con iluminación de la cubeta negra mediante dos lámparas de hendidura y estereomicroscopio. Se observa el corte óptico del globo *in toto* perpendicularmente mediante el estereomicroscopio. Así se pueden hacer distintos cortes a diversas profundidades. Tomado de Eisner (G. Eisner, 1971b)

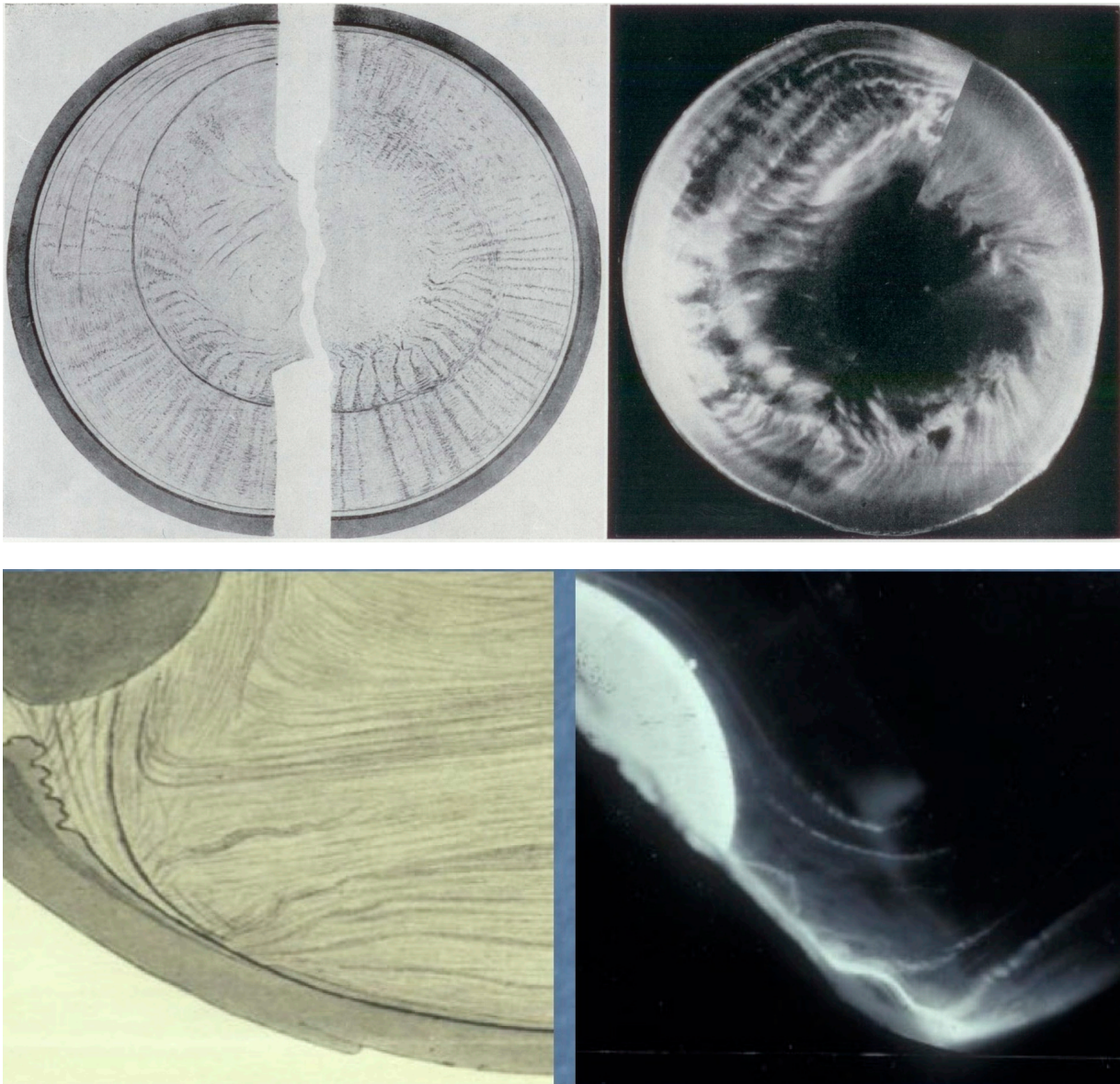


Figura 94. Comparativa entre la histología clásica y la microscopía de campo oscuro con luz en hendidura realizada por Eisner. Tomado de Eisner. (G Eisner, 1972; Eisner, 1982)

En la época postnatal, la cavidad vítrea está llena de humor vítreo avascular. Su estructura es homogénea, con un patrón finamente estriado. Eisner comprobó que, en general, el vítreo definitivo es de relativamente alta densidad, pero se entremezclaba con áreas, zonas o canales de menor densidad. Estos canales transvítreos o “*lücken*”

poseían características formales y una determinada distribución, anatómicamente hablando. Su origen estaba en la superficie vítrea por encima de la papila, por encima de anomalías del desarrollo, por encima de la fovea, y por encima de vasos superficiales, es decir, dondequiera que la superficie de la retina interna normal estuviese más o menos alterada. Eisner fue más allá y comentó que algunos elementos de la retina eran responsables de la formación de la estructura del vítreo. Según Eisner, estos agujeros estaban determinados genéticamente y, como tales, eran característicos de un vítreo normal. Los “*lücken*” secundarios podían ser producidos experimentalmente por la destrucción de áreas de la retina en los ojos en la etapa de crecimiento (Figuras 99, 100, 105 y 106).

Además, para Eisner, cuanto más pronto aparece un cambio en el desarrollo ontogénico de la retina, más profunda será la fisura transparente en el corte óptico del vítreo. Así, los “*lücken*” prevasculares son profundos, se extienden hasta dentro del canal prepapilar y presentan ramificaciones que recuerdan los vasos hialoideos. La profundidad de los otros tipos de canales varía, de acuerdo con el período de crecimiento del vítreo en el que aparecen. Cuando son de poca altura, más que canales, son observados como agujeros en los cortes ópticos (Figura 99).

Estos canales transvítreos los observó usualmente en el *cortex* vítreo. En los cortes ópticos de Eisner, el *cortex* se veía como una capa densa con un espesor máximo de aproximadamente 2 a 3 mm en el ecuador. Aparecía en la sección óptica como una malla de “fibras” finas poco espaciadas que se disponían en parte en paralelo, en parte en perpendicular a la superficie de la retina. Siendo la única zona de alta densidad en el ojo humano, sólo en la corteza eran los canales transvítreos reconocibles, gracias al contraste que había en este punto. Los canales transvítreos, en zonas de baja densidad, no pudieron ser detectados. Sin embargo, en esta fina capa y sobre todo, en el polo posterior, aparecieron como agujeros en lugar de como canales (Figuras 99, 100 y 106).

Así, en 1971 y 1975, describió cuidadosamente el “*Lücken*” prefoveal, una zona de gran pobreza tisular por delante de la mácula, que sólo era visible en ojos foveados, o

con desarrollo de fovea. Este canal prefoveal tenía variaciones anatómicas en forma y extensión. En el hombre, ocupaba la región del *cortex* prefoveal y llegaba a extenderse en forma de canal prefoveal hasta el mismo centro vítreo, o incluso hasta el vítreo anterior en la infancia (Figura 102).

La extrema delicadeza del área prefoveal favorecía su desestructuración en las más delicadas microdisecciones, para la obtención del preciado espécimen vítreocrystaliniano a explorar. Eisner lo pudo estudiar y hacer evidente, y comentó la delicadeza de la zona prefoveal ya en 1971.

Eisner, en 1982, mediante microscopía de hendidura en campo oscuro, describió también la región de Martegiani como una zona de muy baja densidad óptica y llegó a dudar de la existencia de material cortical en esta región.

Eisner (1974) diferenció finalmente el canal de Cloquet y el tracto hialoideo. El primero era un canal estrecho presente en la vida intrauterina (vítreo primario) que desaparecía casi completamente al nacimiento, o poco después. Sin embargo, el tracto hialoideo era una estructura que se desarrollaba postnatalmente, y permanecía en el tiempo como un espacio tuneliforme más grande (vítreo secundario).

Para Eisner, durante la vida postnatal, la estructura infantil vítrea se transforma de forma gradual dentro del conocido como *ciclo vital del cuerpo vítreo humano*. En el ser humano, y en algunos monos, el vítreo central se convierte en una estructura semifluida, mientras que la zona prerretinal (*cortex*) sigue siendo de alta densidad. Este tipo de vítreo Eisner lo denominó vítreo de tipo cortical. En sus estudios en otros animales —perros y gatos—, por otro lado, observó que el centro es sólido y el vítreo periférico se convierte en semifluido con el envejecimiento (vítreo de tipo nuclear). En bóvidos y óvidos, todo el humor vítreo es de alta densidad. Sin embargo, en el caballo, todo el vítreo es de baja densidad (Figuras 95 a 97).

La estructura del vítreo —según Eisner—, se va modificando y a través de la licuefacción y la degeneración fibrilar, los patrones del vítreo del adulto joven se disuelven gradualmente. En la vejez, por último, el vítreo puede desprenderse de la retina (desprendimiento de vítreo posterior) (Figuras 98 y 104).

Eisner encontró otras estructuras en el vítreo intermedio entre el canal de Cloquet y la corteza vítrea. Las denominó “*tractae*” o tractos, y eran densidades lamelares que se podían observar en secciones ópticas frontales y sagitales. Su distribución era similar a los hallazgos de Szent-Györgyi en sus secciones histológicas. Los tractos eran una serie de lamelas densas con disposición similar a túneles, que corrían desde la cabeza del fascículo óptico hasta la base vítrea y la lámina hialoidea anterior, en curso anteroposterior ligeramente espiralizado (Figura 103).

Eisner (1971) describió con detalle dichas estructuras membranosas o membranelas. Distingue al menos cuatro tipos diferentes. El primero es el *tractus preretinalis*, que separa el *cortex* vítreo del resto del vítreo interno y termina por insertarse en la *ora serrata* mediante el *ligamentum preretinalis*. Por dentro está el *tractus medianus*, que nace del *ligamentum medianum* de la *pars plana*. El ligamento mediano está situado en el centro de la *pars plana*, donde la membrana hialoidea anterior termina y el vítreo entra en contacto directo con el epitelio ciliar. Detrás del ligamento mediano comienza la base del vítreo (Figura 100).

El *tractus medianus* cubre al *tractus coronarius*, que parte del *ligamentum coronarium*, a nivel del cuerpo ciliar, concretamente en el tercio posterior de la corona ciliar. Finalmente, rodeando el conducto de Stilling, ya en el centro del cuerpo vítreo, se encuentra el *tractus retrolentalis* o *tractus hyaloideus* —según Eisner, corresponde con la *membrana plicata* de Vogt—, que parte de los bordes del cristalino en el *ligamentum retrolentalis de Wieger*, y termina en la region prepapilar, como el resto de los *tractae*. Eisner también confirmó los hallazgos previos de Stilling, Friedenwald y Stiehler sobre el canal hialoideo.

El vítreo humano lo define Eisner como de tipo cortical. Cree que la diferenciación entre un *cortex* de alta densidad (zona prerretinal) y un vítreo semifluido central (zonas intermediaria y retrolental) comienza durante los primeros años de vida en el vítreo anterior y se extiende posteriormente con el paso de los años. En la adolescencia comienza la formación de cavidades de licuefacción y la aparición de haces fibrilares,

con lo que se modifica la estructura. Con el paso de los años, el vítreo va deteriorándose en dirección anteroposterior, de forma variable (Figura 101).

La zona retrolental y la zona intermedia en el ojo humano son para Eisner semifluidas en el adulto, y contienen varias láminas que conforman los tractos retrolental, coronario y mediano. Estas laminas son concéntricas y plegadas, en la forma de embudos incluidos unos en otros. De los tres tractos, solo el retrolental es altamente reflectante.

El *tractus preretinalis* separa el espacio prerretinal del resto del vítreo y es algo reflectante. Se inserta en la *ora serrata* y se compone de varias láminas de convergencia hacia la línea de inserción. Si bien el tracto prerretinal es casi inmóvil por contener vítreo denso contra la retina, los demás tractos empiezan a ser cada vez más móviles y se elongan y curvan en forma de una “s” itálica cada vez más prominente, a medida que se licúa el vítreo central con el paso de los años.

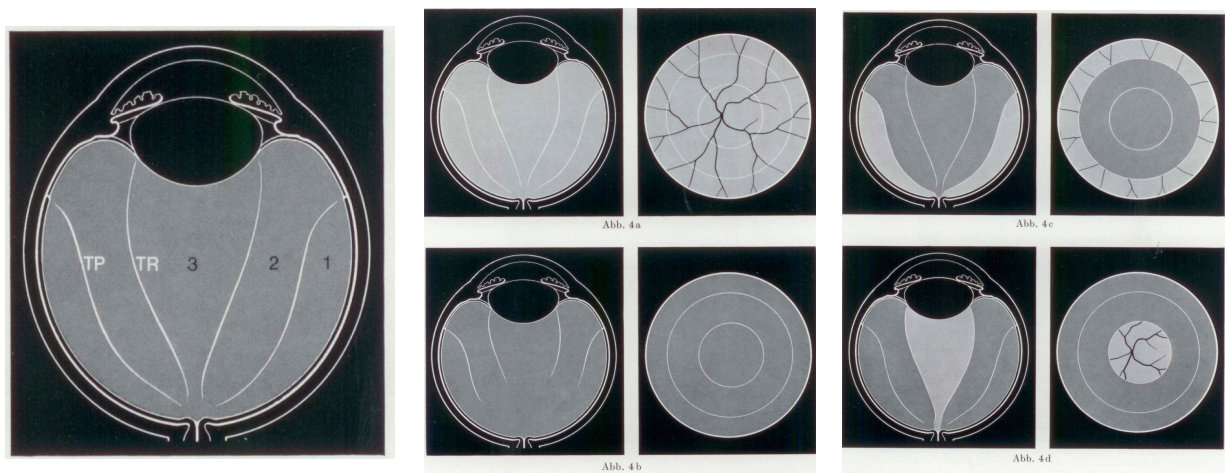


Figura 95. Concepciones de Eisner del cuerpo vítreo. Tomado de Eisner (Georg Eisner, 1973)

A la izquierda, se observan las zonas 1 (prerretinalis), 2 (intermedia) y 3 (retrolental).

Cuatro imágenes centrales, tipos filogénicos de vítreo en corte axial y frontal. Arriba se ve el tipo vítreo denso homogéneo propio de bóvidos y óvidos (Strukturdichter Typus). Hay alto contraste y se observan todos los canales transvitreos. Abajo el tipo pobre o líquido, es decir, homogéneo de baja densidad y propio del caballo (Strukturarmer Typus). Aquí los canales transvitreos no pueden ser vistos debido al bajo contraste.

Cuatro imágenes de la derecha, tipos filogénicos de vítreo en corte axial y frontal. Arriba se ve el tipo vítreo cortical, propio del humano y algunos primates (Rindentypus). Los canales transcorticales sólo son vistos en el denso cortex. Abajo el tipo nuclear (Kerntypus), propio de perros y gatos, donde los canales transvitreos sólo son visibles en el núcleo vítreo denso (zona 1 preretinalis)

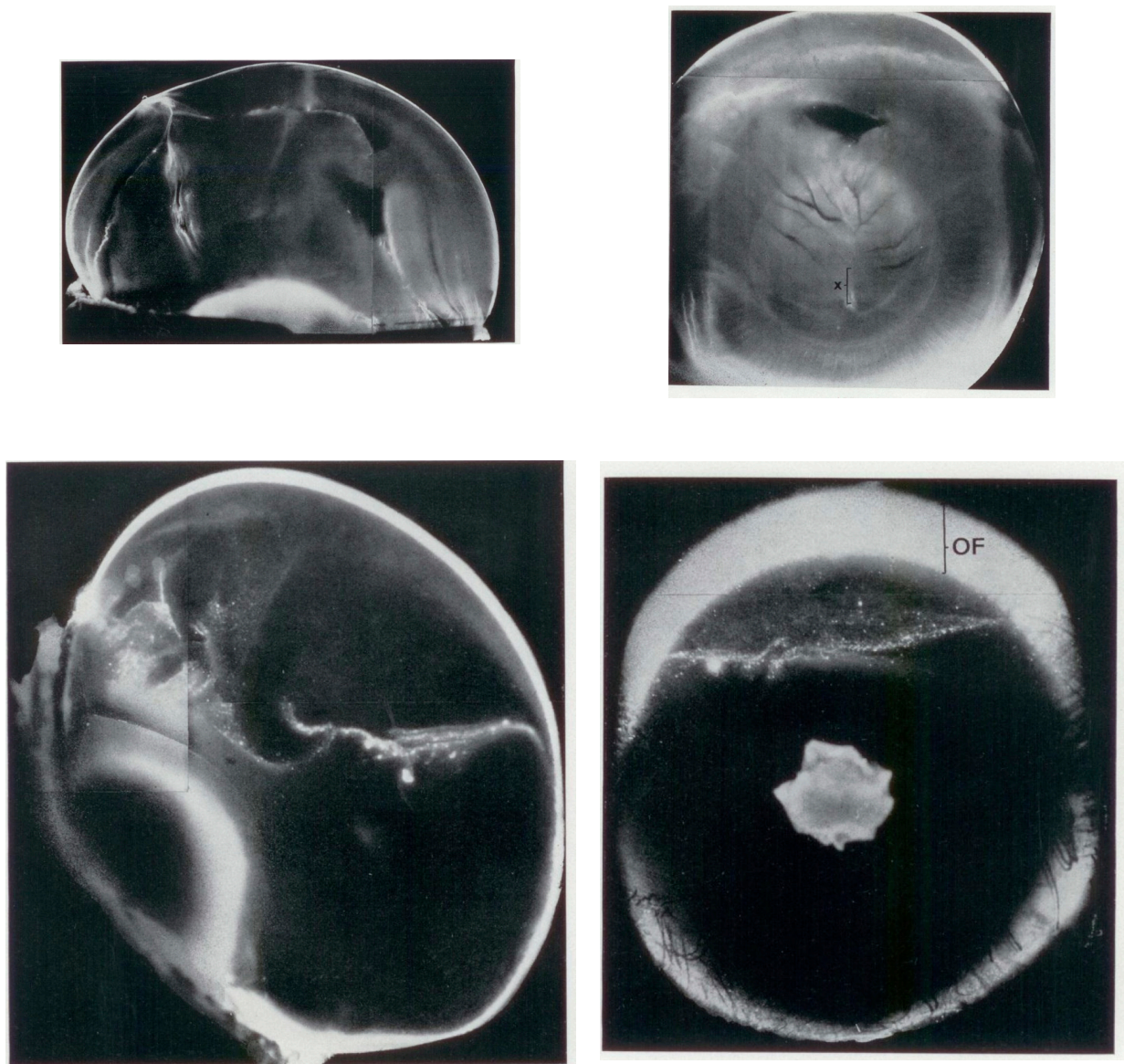


Figura 96. Estudios de Eisner en el vítreo. Tomado de Eisner (Eisner & Bachmann, 1974a, 1974b)

Arriba izquierda: Corte sagital de ojo de buey (Strukturdichter Typus). Se observan los canales transvítreos claramente.

Arriba derecha: El mismo ojo que en la figura de la izquierda pero al corte frontal. Se observan los canales transvítreos y el canal prepapilar.

Abajo izquierda y derecha: corte sagital del ojo de un caballo (Strukturarmer Typus). El ojo es casi transparente. El canal prepapilar es visible. La papila se ve en el centro del corte óptico frontal. OF: Ober fläche o superficie cortical superior.

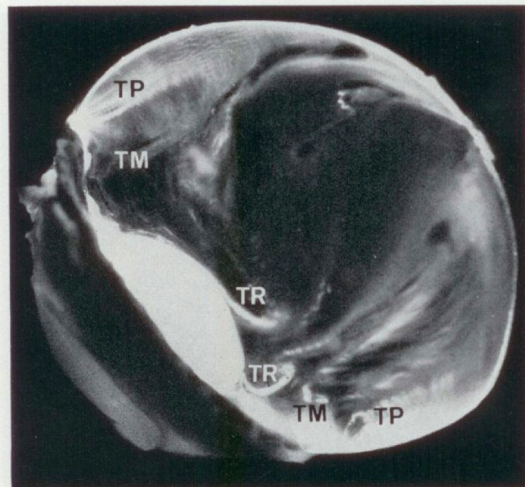


Abb. 7a (Legende s. S. 42)



Abb. 7b (Legende s. S. 42)

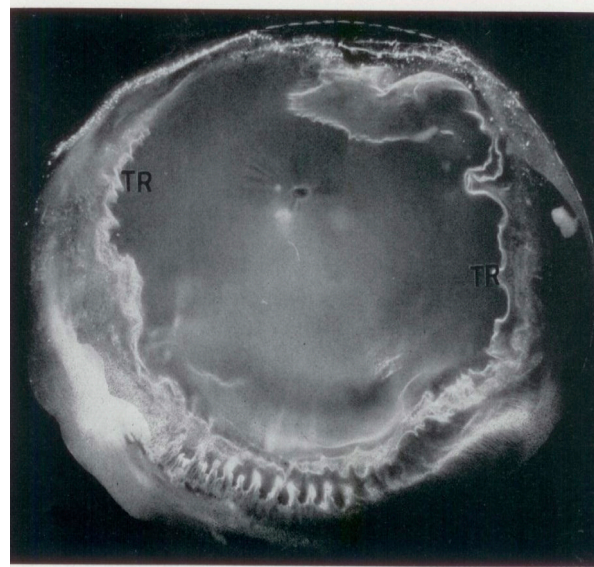
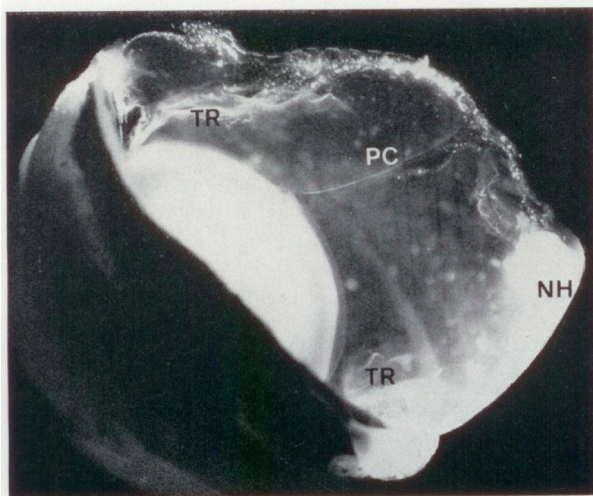


Figura 97. Estudios de Eisner en el cuerpo vítreo. Tomado de Eisner (Eisner & Bachmann, 1974c; Georg Eisner, 1973)

Arriba izquierda y derecha: Vítreo cortical (Rindentypus). Hombre adulto. Ojo de la izquierda, 53 años. Corte sagital. Se ven los tractos principales (TP: tractus preretinalis; TM: Tractus medianus; TR: Tractus retrolentalis). Ojo de la derecha, hombre de 35 años. Corte frontal. Se aprecia la corteza densa y el vítreo medular con las lamelas de los tractae y el canal hialoideo. El tracto preretinalis es prominente.

Abajo izquierda y derecha: Vítreo medular (Kerntypus). Gato de 5 años. A la izquierda, corte sagital. Se observa el tractus retrolentalis (TR), y en el cenro de la zona retrolental homogénea, el canal prepapilar (PC). NH: Retina.

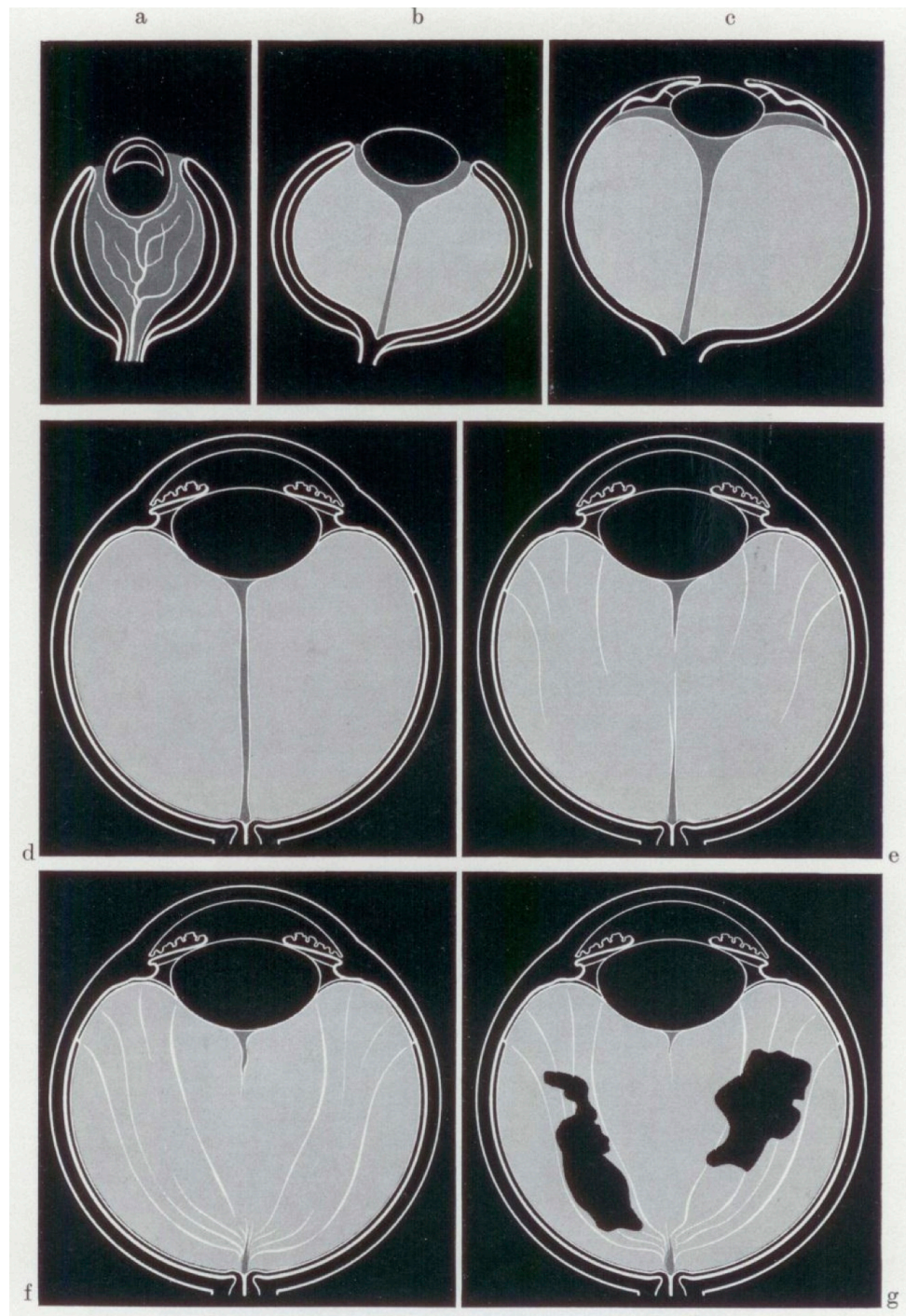


Figura 98. Desarrollo del cuerpo vítreo humano según Eisner. Tomado de Eisner (G Eisner, 1972)

Se observa la aparición y regresión de la vasculatura hialoidea, y el desarrollo de los tractae, así como la sinéresis degenerativa del cuerpo vítreo.

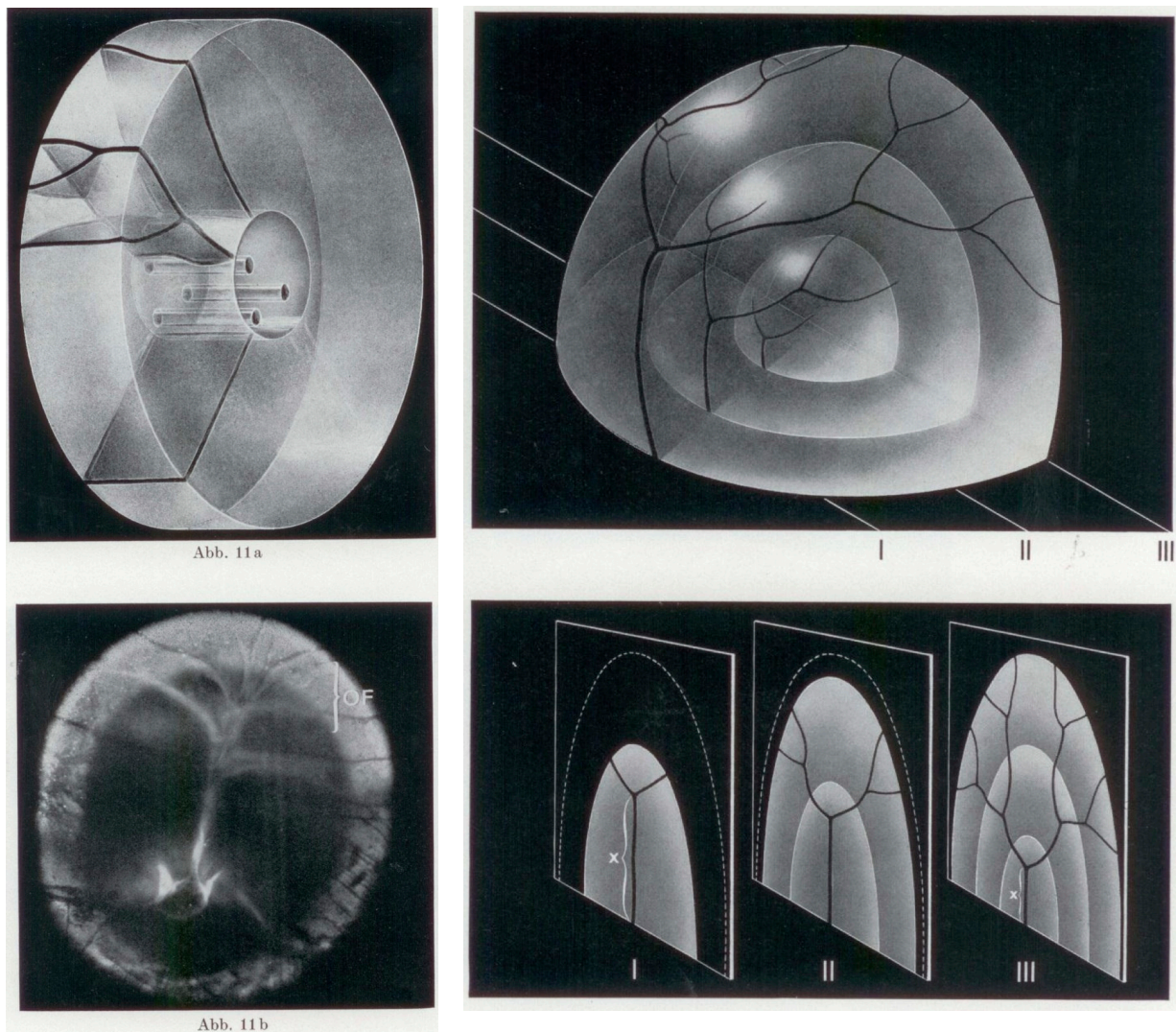


Figura 99. Concepciones del cuerpo vítreo de Eisner. Tomado de Eisner (Eisner, 1982)

Izquierda arriba y abajo, se pueden observar los Lücken prevasculares a nivel del vítreo cortical preretinalis, tanto en el esquema como en un corte óptico de globo ocular.

A la derecha, análisis de los canales o fisuras prevasculares con el desarrollo. En la parte superior hay tres niveles o escudos que representan tridimensionalmente el crecimiento del vítreo en tres diferentes etapas. Al tiempo que el vítreo crece en volumen, se desarrolla el árbol vascular, desde la etapa inicial (I) hasta la terminal (III). El patrón de las fisuras prevasculares sugiere que son el resultado de un desarrollo atenuado de la red vítrea en las áreas donde la retina está tapada por un vaso. Abajo, se ve en el corte bidimensional las relaciones del desarrollo vascular con respecto al crecimiento del vítreo. Según la ramificación del vaso va creciendo en altura (X), la fisura asociada espacialmente al vaso va siendo más larga en las secciones posteriores (es decir, superficiales) que en las otras. Esta elongación de las fisuras vasculares en el vítreo posterior se observa en todas las especies.

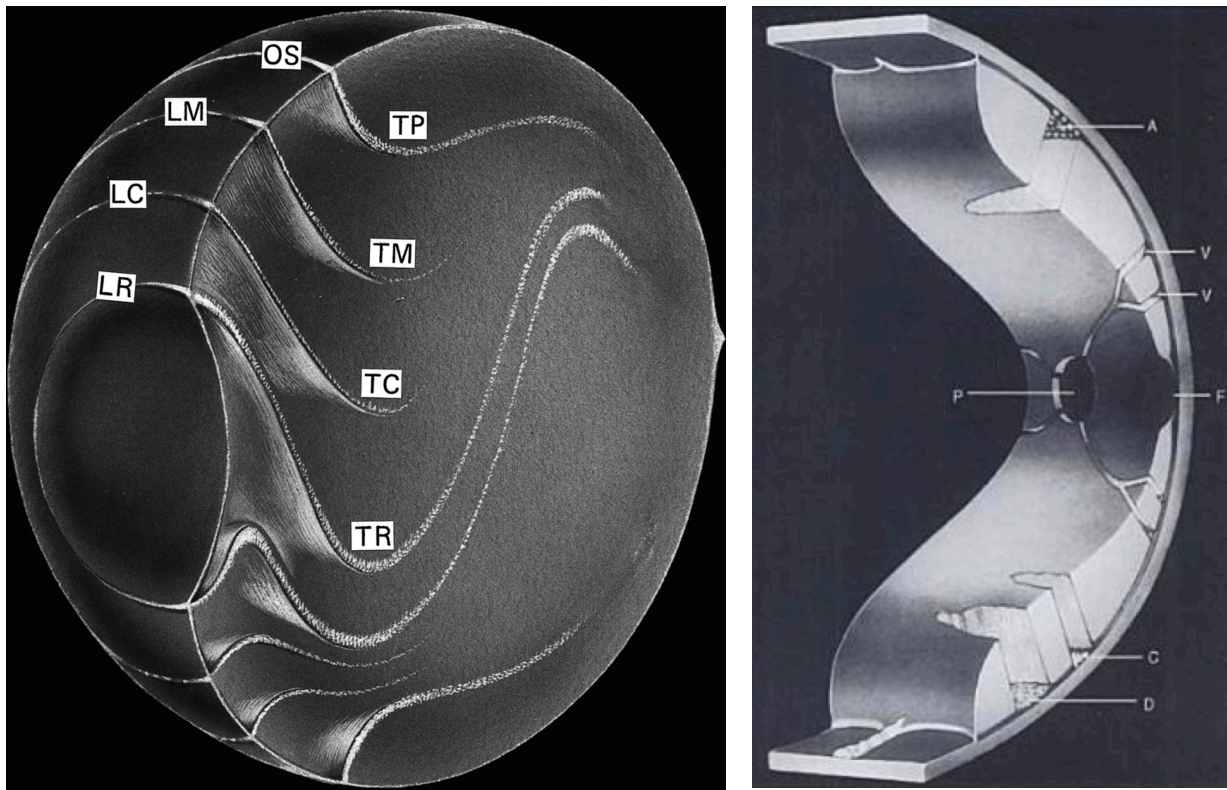


Figura 100. Concepciones del cuerpo vítreo por Eisner. Tomado de Eisner (Eisner, 1982)

A la izquierda, los tractae y ligamentos. LR y TR: Ligamento y tracto retrolentales; LC y TC: Ligamento y tracto coronarios; LM y TM: Ligamento y tracto medianos; OS y TP: Ora serrata y tracto prerretinal.

A la derecha, Lücken: Se observan los defectos usuales. F: Lücken foveal; P: Lücken papilar; V: Lücken vascular. A: Lücken anomalía; C y D: Lücken degeneraciones ecuatorial y periférica.

Sebag y Balazs (1985, 1987, 1989) usaron prácticamente la misma técnica de observación que Eisner. Tras aislar el cuerpo vítreo, lo suspendieron en solución salina isotónica y sucrosa. Sus cuerpos vítreos presentaban una capa muy fina similar a una membrana que, sin embargo, presentaba soluciones de continuidad o aperturas en el polo posterior, en concreto en las regiones prepapilar y premacular. La apertura prepapilar era de 1.25 mm y la premacular de unos 5 mm (Figura 107).

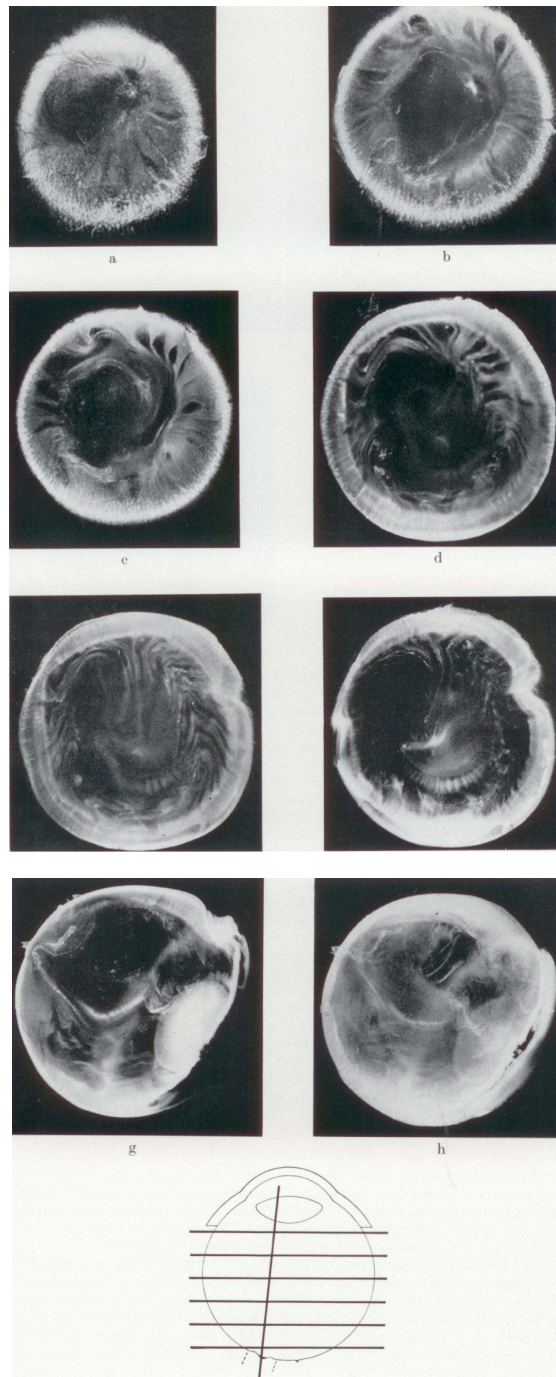


Figura 101. Cortes ópticos seriados en un ojo humano de un hombre de 63 años. Tomado de Eisner (G. Eisner, 1971b)
Las primeras 6 imágenes superiores son cortes seriados coroneales. Las dos últimas son cortes sagitales con dos diferentes inclinaciones.

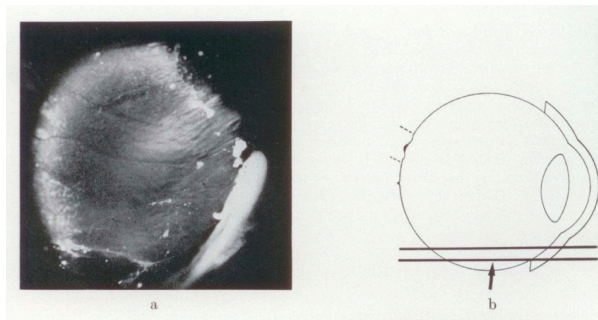


Figura 102. Corte sagital que demuestra los Lücken prevasculares en la corteza vítrea de un ojo humano. Tomado de Eisner (Georg Eisner, 1971)

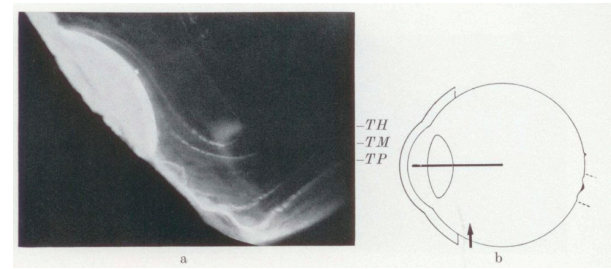


Figura 103. Corte sagital que demuestra los tractae vítreos de un ojo humano. TH: Tractus hyaloideus; TM: Tractus medianus; TP: Tractus preretinalis. Tomado de Eisner (Georg Eisner, 1971)

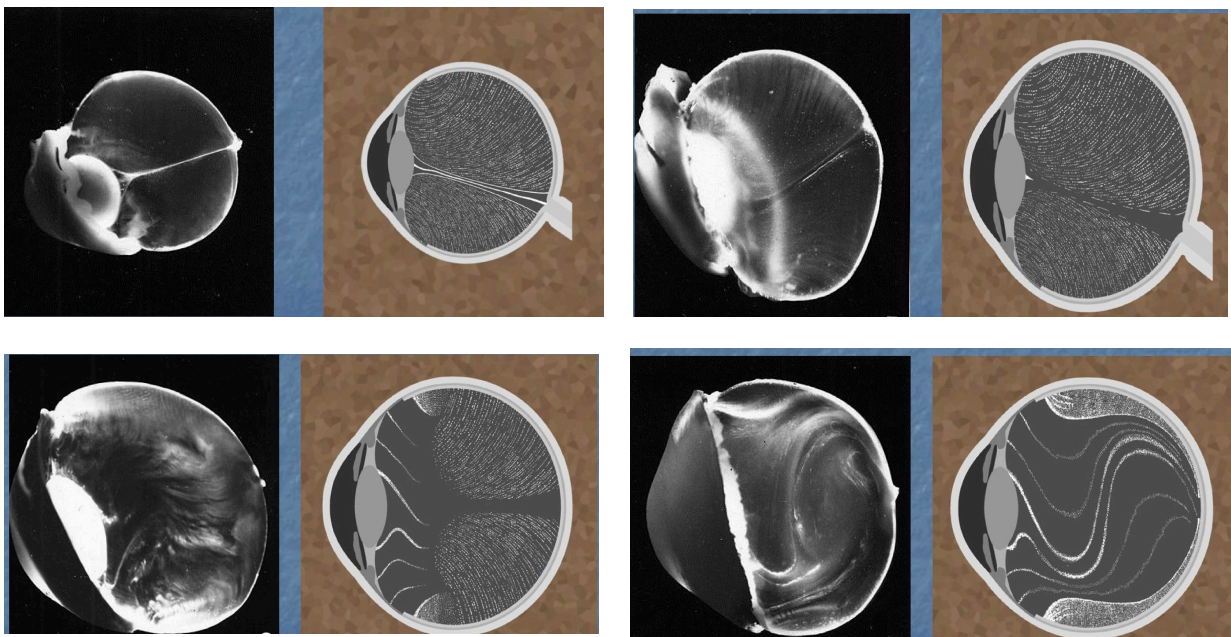


Figura 104. El vítreo humano, evolución vital. Tomado de Eisner (G. Eisner, 1973b; Georg Eisner, 1971)

Arriba izquierda: Feto de 32 semanas. Estructura vítrea radial fina, homogénea. Canal hialoideo con arteria hialoidea.

Arriba derecha: Niño de 7 meses de edad. Se observa un canal hialoideo recto.

Abajo izquierda: Tractos diferenciados en un niño de 14 años de edad. El cuerpo vítreo empieza a ser heterogéneo.

Abajo derecha: Vítreo desestructurado excepto en zona preretinalis (l) en un hombre de 70 años de edad. Los tractos son muy móviles, excepto el tracto preretinalis. Sinéresis difusa.

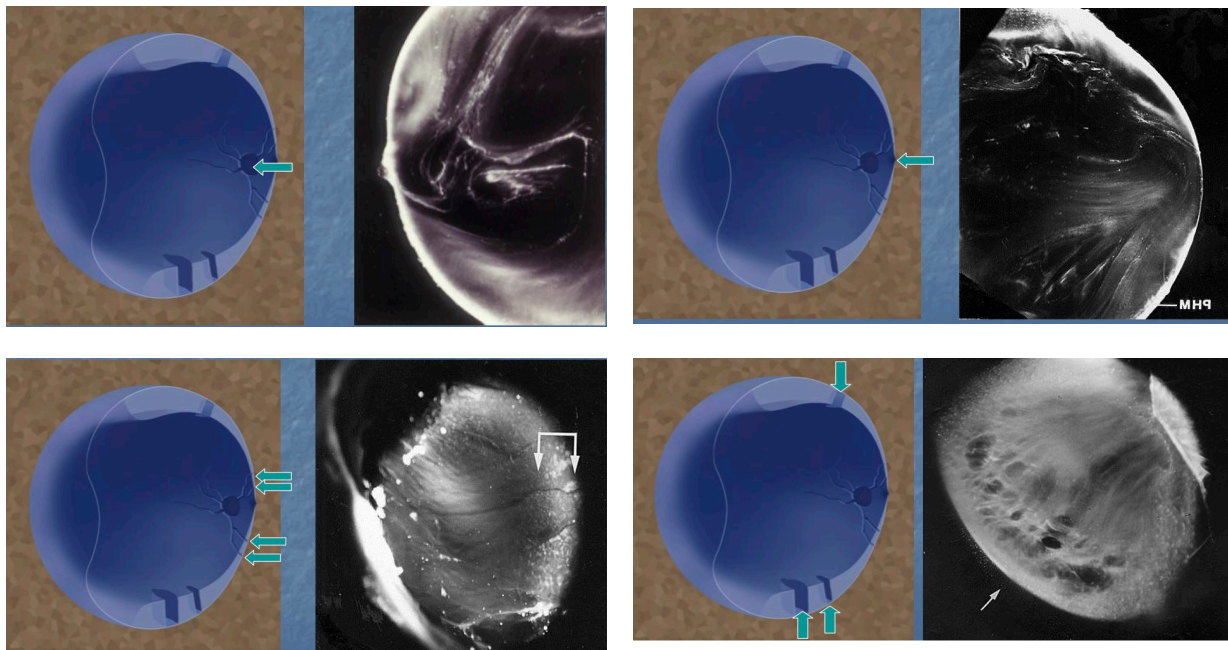


Figura 105. Microscopía de campo oscuro con iluminación de hendidura para demostrar los “Lücken”. Gráficos demostrativos asociados. Tomado de Eisner (G. Eisner, 1974; Georg Eisner, 1975)

Arriba izquierda: Gráfico y corte sagital asociado que demuestra el Lücken prepapilar en la corteza vítrea de un ojo humano.

Arriba derecha: Gráfico y corte sagital asociado que demuestra el Lücken prefoveal en la corteza vítrea de un ojo humano.

Abajo izquierda: Gráfico y corte sagital que demuestra los Lücken prevascular en la corteza vítrea de un ojo humano

Abajo derecha: Corte sagital que demuestra el Lücken preanomalía en la corteza vítrea de un ojo humano.

En los mismos estudios, Sebag y Balazs observaron fibras que lo recorren anteroposteriormente, desde la base vítrea hasta los bordes del orificio premacular —o se perdían en el propio orificio—, y los haces eran más prominentes en la región temporal que en la nasal del cuerpo vítreo. Además, en las regiones periféricas medias y ecuatoriales, las fibras individuales se condensaban en haces, que terminaban por insertarse en el *cortex* vítreo. Mediante microscopía de hendidura de campo oscuro *post mortem* o mediante microscopía electrónica de transmisión, Sebag no pudo demostrar hojas, lamelas o canales en el seno del cuerpo vítreo (Figura 108) (Lesk et al., 1993; Lund-Andersen, Sebag, Sander, y La Cour, 2005; J Sebag, 1989a, 1989c, 1992; J Sebag y Yee, 1998; J. Sebag, 1985, 1987a, 1987b, 1987c, 1993a, 1993b, 1997,

2002, 2004a, 2004b, 2008, 2009; J. Sebag y Balazs, 1985, 1989; J. Sebag, Buckingham, Charles, y Reiser, 1992; J. Sebag et al., 1990; Ueno, Sebag, Hirokawa, y Chakrabarti, 1987).

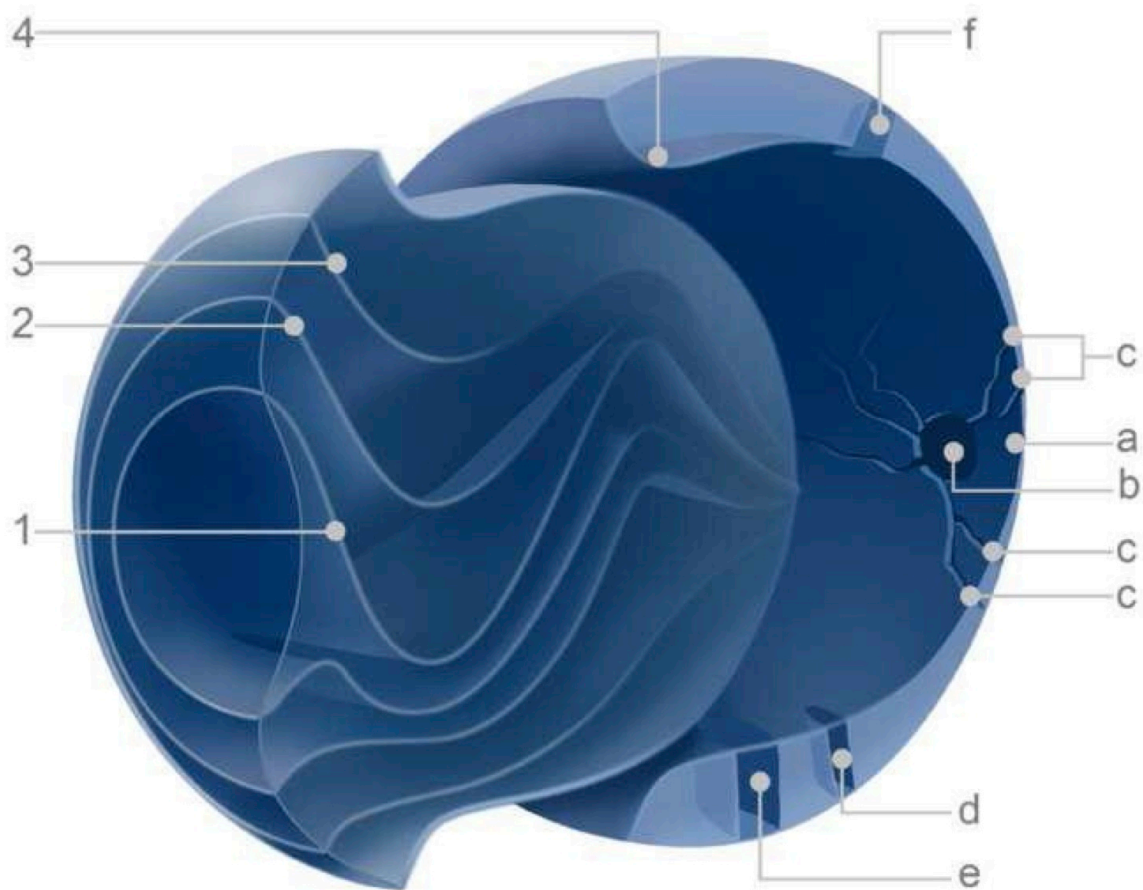


Figura 106. Concepciones sobre el cuerpo vítreo humano, según Eisner. Tomado de Eisner (Eisner, 1982; Georg Eisner, 1975)

Tractae: 1: Tractus hyaloideus; 2: Tractus epiciliaris anterioris (coronarius); 3: Tractus epiciliaris posterioris (medianus); 4: Tractus preretinalis

Lücken: a: Lücken prefoveal; b: Lücken prepapillaris; c: Lücken prevascularis; d,e,f: Lücken preanómala (sobre degeneraciones ecuatoriales, cicatrices u otras anomalías periféricas)



Figura 107. Disección de vítreo humano para microscopía de hendidura de campo oscuro *in vitro*. La esclerótica se disecó del limbo posterior, dejando una región intacta alrededor del nervio óptico. La coroides se desprendió de la retina exponiendo la superficie externa de la retina. La retina fue luego retirada del cuerpo vítreo, con la muestra inmersa en una solución salina isotónica. El ojo se suturó a través del limbo a un marco de lucita (L), que se colocó a continuación en una cámara de lucita rectangular (C) llena con solución salina isotónica, para mantener la flotabilidad del cuerpo vítreo todavía unido al segmento anterior (imagen a la derecha). Las puntas de flecha indican la corteza posterior del vítreo. Tomado de Sebag (J Sebag et al., 2014)

Los estudios ultraestructurales de Sebag y Balazs (1989) les llevaron a afirmar que las fibrillas de colágeno son las únicas estructuras microscópicas que pueden corresponder con las fibras vítreas demostradas desde los tiempos de Retzius (1871) y también por el mismo Sebag mediante microscopía de campo oscuro con hendidura (J. Sebag y Balazs, 1985, 1989).

Sebag (1987) también cree que las fibras, membranas, hojas o lamelas, todas ellas observadas *in vivo* o *post mortem* y macroscópicamente por muchos investigadores, son meros agregados de fibrillas desestabilizadas por el envejecimiento a causa de cambios en la concentración de colágeno, ácido hialurónico y agua vítreos. Las cisternas o canales corresponderían con los espacios interfibrilares alterados también por el desgaste vital. El autor apunta que los ojos sanos emetrópicos infantiles son totalmente homogéneos, sin haberse podido demostrar fibra, membrana o cisterna alguna en ellos, excepto dos áreas heterogéneas: El *cortex* vítreo y el canal de Cloquet. Por último, en ojos de fetos (33 semanas de gestación) se aprecia una dispersión importante de la luz en el cuerpo vítreo —por otro lado muy denso—, y cree que está en relación con la falta de producción de ácido hialurónico en esta fase de desarrollo; este ácido lo considera el espaciador necesario de las fibras de colágeno —del que está

compuesto únicamente el cuerpo vítreo en esa edad— para que haga transparente el ojo a término (Figuras 109, 110 y 111).

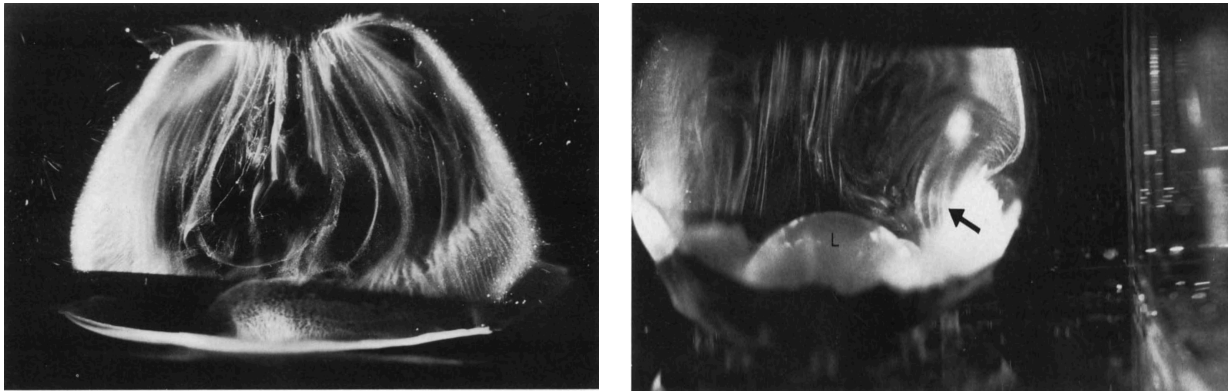


Figura 108. Morfología de la base del vítreo en el ojo de una mujer de 58 años, bajo microscopía de hendidura de campo oscuro, según Sebag.

A la izquierda: Las fibras cursan anteroposteriormente en el vítreo central y periférico. Posteriormente, las fibras se orientan hacia la región premacular. Anteriormente, las fibras se orientan para insertarse en la base del vítreo.

A la derecha: Estructura del vítreo central y periférico en un varón de 76 años de edad. Las fibras tienen un curso anteroposterior en el vítreo central y se insertan en la base del vítreo. La configuración en "bucle anterior" en la base del vítreo se ve en el lado derecho de la muestra. L: cristalino; flecha: bucle anterior de base del vítreo. Tomado de Sebag (J Sebag, 1989b)

El Dr. Sebag, nacido en Israel en 1951 y tras haberse formado en la Universidad de Columbia y la de Harvard, es profesor titular de Oftalmología en el Instituto Oftalmológico Doheny (Figura 112).

También es necesario destacar aquí la figura del gran investigador y médico Endre A. Balazs, nacido en 1920, que recibió su formación médica en Budapest, Hungría. Balazs comenzó sus investigaciones sobre los polisacáridos animales, principalmente ácido hialurónico, y publicó varios trabajos antes de recibir su título de doctor en medicina (1942). Emigró a Suecia y continuó su investigación en hialuronano, cicatrización de heridas, la estructura del ácido hialurónico y su papel en el desarrollo de tumores, todo ello en el Departamento de Histología Experimental del Instituto Karolinska.

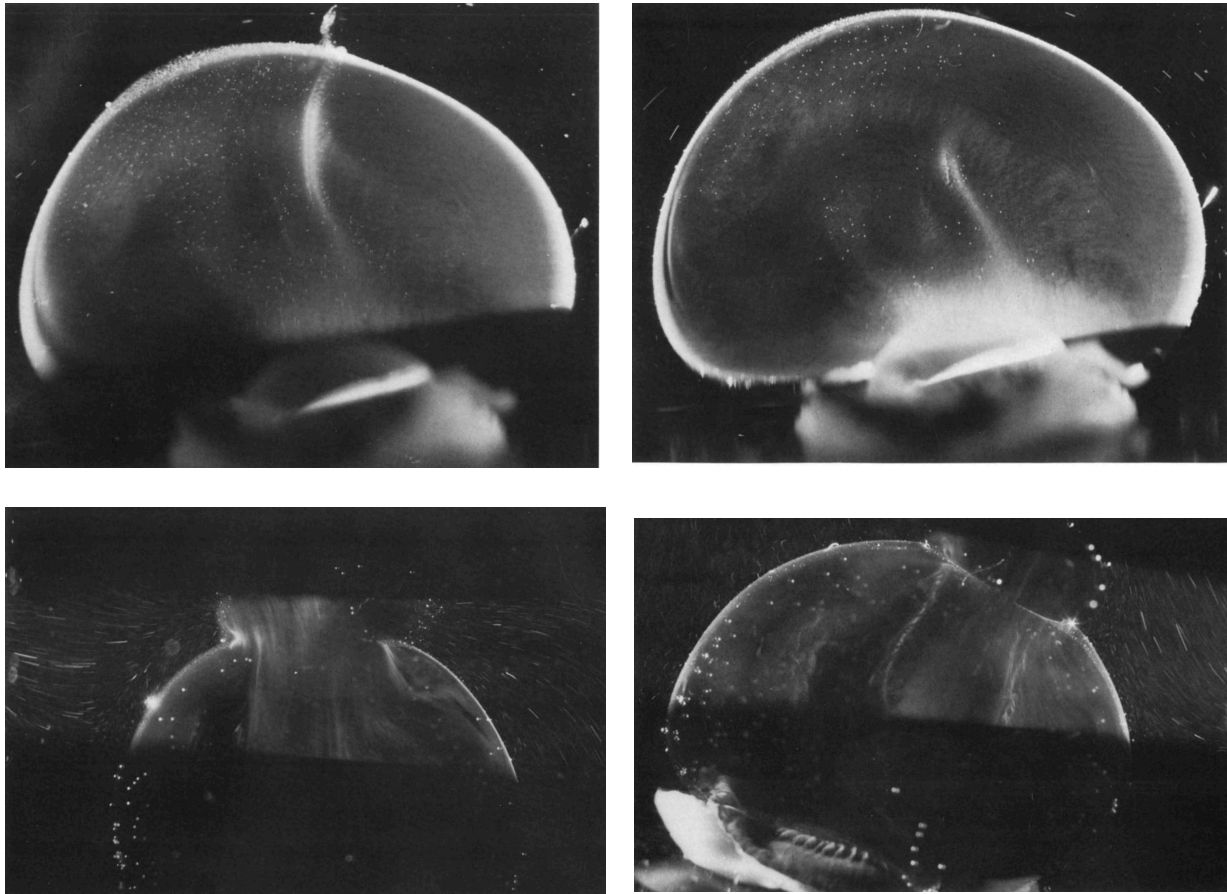


Figura 109. Etapas de la evolución vital del vítreo.

Arriba izquierda: Estructura vítrea en un embrión humano a las 33 semanas de gestación. El vítreo está rodeado por la densa corteza que brilla por su alta capacidad de dispersión de la luz. Hay tejido glial parapapilar que fue arrancado durante la disección y cuelga del cortex vítreo prepapilar. Dentro del vítreo, se observa el canal de Cloquet.

Arriba derecha: Otra sección óptica horizontal del vítreo en el mismo ojo, muestra una vista del canal de Cloquet cortado ópticamente en un plano diferente. También se observa la densidad del vítreo en esta etapa del desarrollo. La gran dispersión de la luz es debido al hecho de que en esta etapa el vítreo se compone predominantemente de colágeno y poco o nada de ácido hialurónico, necesario para disminuir la dispersión de la luz y aclarar el vítreo.

Abajo izquierda: Estructura del vítreo humano de un niño de 4 años de edad en la que se evidencia una corteza vítrea densa con hialocitos. Hay extrusión transcortical de vítreo, considerada artefacto, sin fibras.

Abajo derecha: Vítreo de un niño de 8 años de edad. Los procesos ciliares se ven en la parte inferior de la imagen. El cortex vítreo y los hialocitos pueden ser identificados. Hay cantidades significativas de vítreo extruido a través de la corteza vítrea premacular. No hay fibras en el humor vítreo. Tomado de Sebag (J Sebag, 1987)

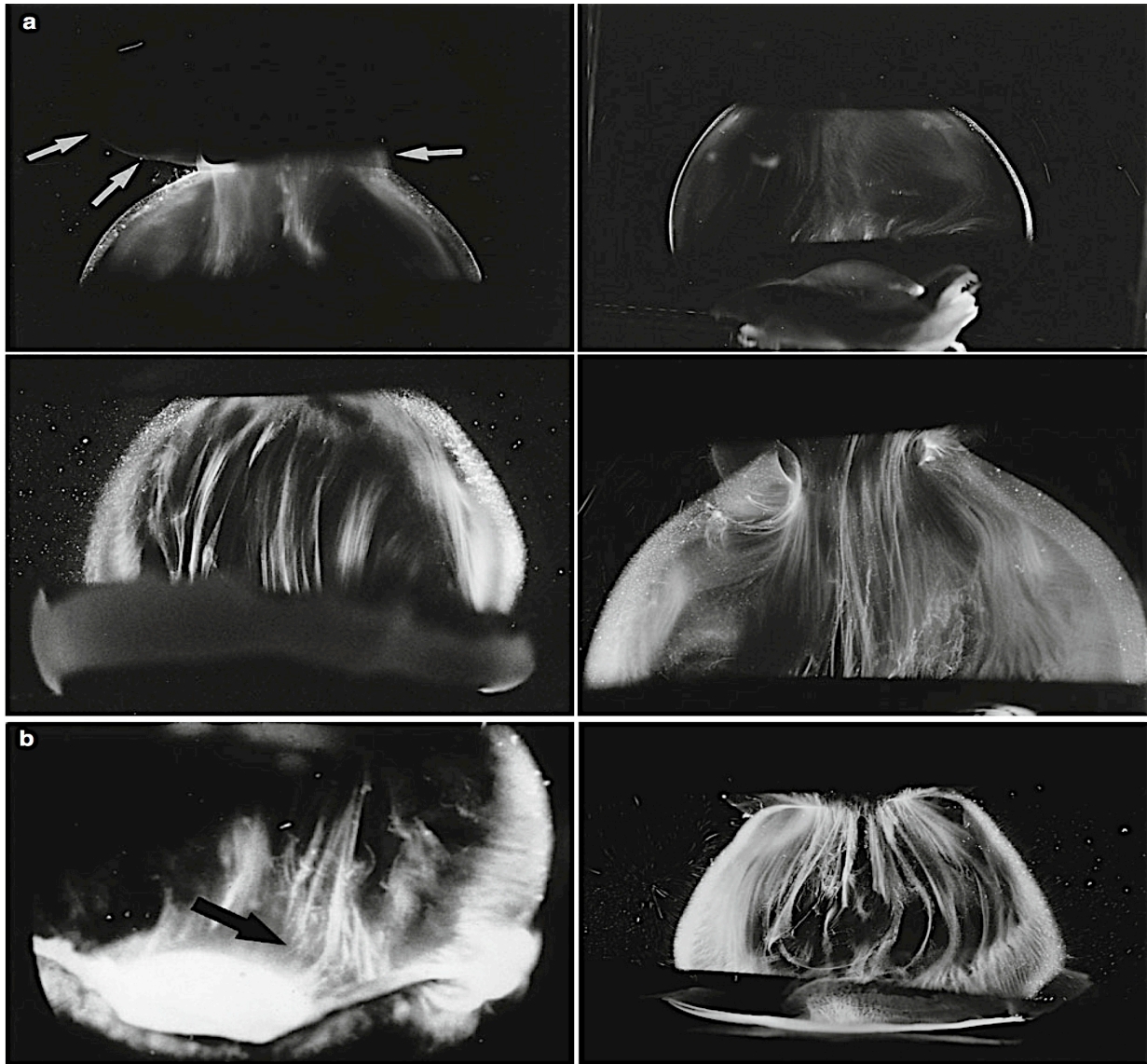


Figura 110. Estructura del vítreo en ojos sanos. Tomado de Sebag (J Sebag, Silverman, & Coleman, 2014)

(a) Microscopía de campo oscuro de la estructura vítrea humana en niños (panel superior) y adultos (panel central). Existe una considerable dispersión de la luz a partir de la corteza del vítreo periférico y posterior, debido a la densa matriz de fibrillas de colágeno. Dentro del vítreo central, sin embargo, hay poca dispersión de la luz en niños debido a una distribución homogénea de fibrillas de colágeno separados por moléculas de ácido hialurónico. Esto es evidente no sólo en la muestra de un niño de 4 años de edad (superior derecha), sino también en el espécimen de un niño de 11 años de edad (superior izquierda), donde se ve vítreo extruído a través de una dehiscencia en la región premacular (flechas blancas) en el que el cortex vítreo posterior es más delgado que en otros lugares. En los ojos del adulto (centro izquierda, 56 años; centro derecha, 59 años), sin embargo, hay fibras visibles con una orientación anteroposterior. Estas fibras son continuas desde el polo posterior a la periferia anterior donde se insertan en la base del vítreo que rodea el cristalino.

(b) Fibras vítreas de curso anterior que se insertan en la base del vítreo (flecha negra). La imagen de la izquierda muestra la inserción de fibras tanto anteriores como posteriores a la ora serrata. La imagen de la derecha muestra la continuidad de las fibras desde el polo posterior a la periferia anterior, donde terminan por insertarse en la base del vítreo.

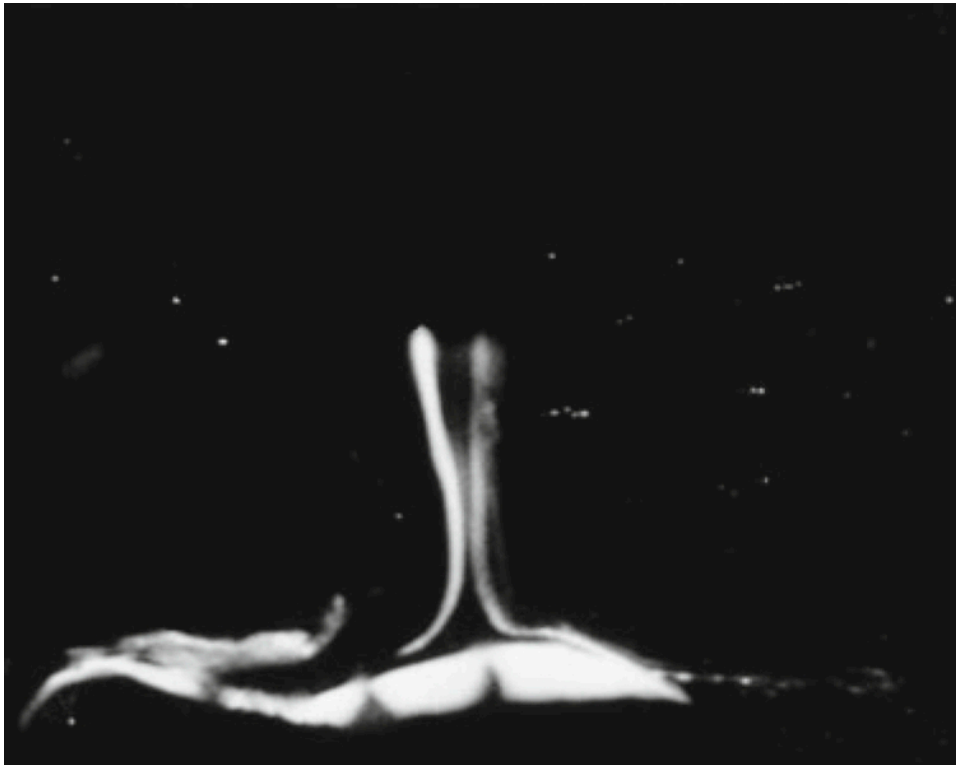


Figura 111. Vítreo anterior y central en el ojo de una mujer de 33 años. El canal de Cloquet se observa claramente formando el espacio retrolental de Berger. Debajo está el cristalino. Se ve la lámina hialoidea anterior horizontal camino de la base vítrea. Tomado de Sebag (J Sebag, 1989b)

En 1950, Balazs comenzó a trabajar en el Departamento de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Harvard, y en el laboratorio de investigación de la recién creada *Retina Foundation*. Durante los siguientes 15 años, se concentró en la estructura y función del vítreo en los seres humanos, monos y otros animales, como las aves y los peces. Él descubrió que las células en el vítreo producen ácido hialurónico y llamó a estas células “hialocitos”. También encontró dos nuevos polisacáridos complejos en el ojo de pescado, ambos conteniendo ácido hialurónico, y los llamó “*ichthyosans*”. A finales de 1960, descubrió que el hialuronano podría ser utilizado como un reemplazo para el vítreo; también demostró que podía ser usado como una sustancia protectora viscoelástica, para el endotelio corneal y otros tejidos, durante los procedimientos

quirúrgicos. Paralelamente a esta investigación, en la década de 1960 se encontró con que el hialuronano viscoelástico podría ser utilizado para reemplazar el líquido sinovial patológico de las articulaciones (Figura 112).



Figura 112. Fotografías de J. Sebag (izquierda) y de Endre Balazs (derecha)

La existencia de una *bursa premacularis* ha sido demostrada por Kishi y Shimizu en 1990. Tras fijar ojos con glutaraldehído o con formalina, bisectarlos y teñirlos con fluoresceína, al observarlos mediante microscopía de campo oscuro con hendidura, descubrieron una laguna en el vítreo posterior de todos los ojos sin desprendimiento de vítreo posterior. Lo denominaron “*Posterior precortical vitreous pocket*” o bolsa vítrea precortical posterior. Se define como una laguna, cuya base se extiende entre las arcadas temporales y su cúpula se adentra en el cuerpo vítreo. Su pared está formada por *cortex* vítreo premacular muy fino en su base y mera condensación vítrea en la cúpula. En los primeros años de vida es muy estrecha, para luego ir aumentando en volumen y extensión y estar rellena de vítreo cada vez más licuado. Puede exceder la mitad de la cavidad vítrea en altura y las arcadas en superficie. Worst, Sebag, Kishi y

Shimizu confirmaron estos hallazgos iniciales en 1991 (Figura 113) (Kishi y Shimizu, 1990; Kishi, Yokozuka, y Kamei, 1991; Tamura y Kishi, 1993; Jan GF Worst, 1991).

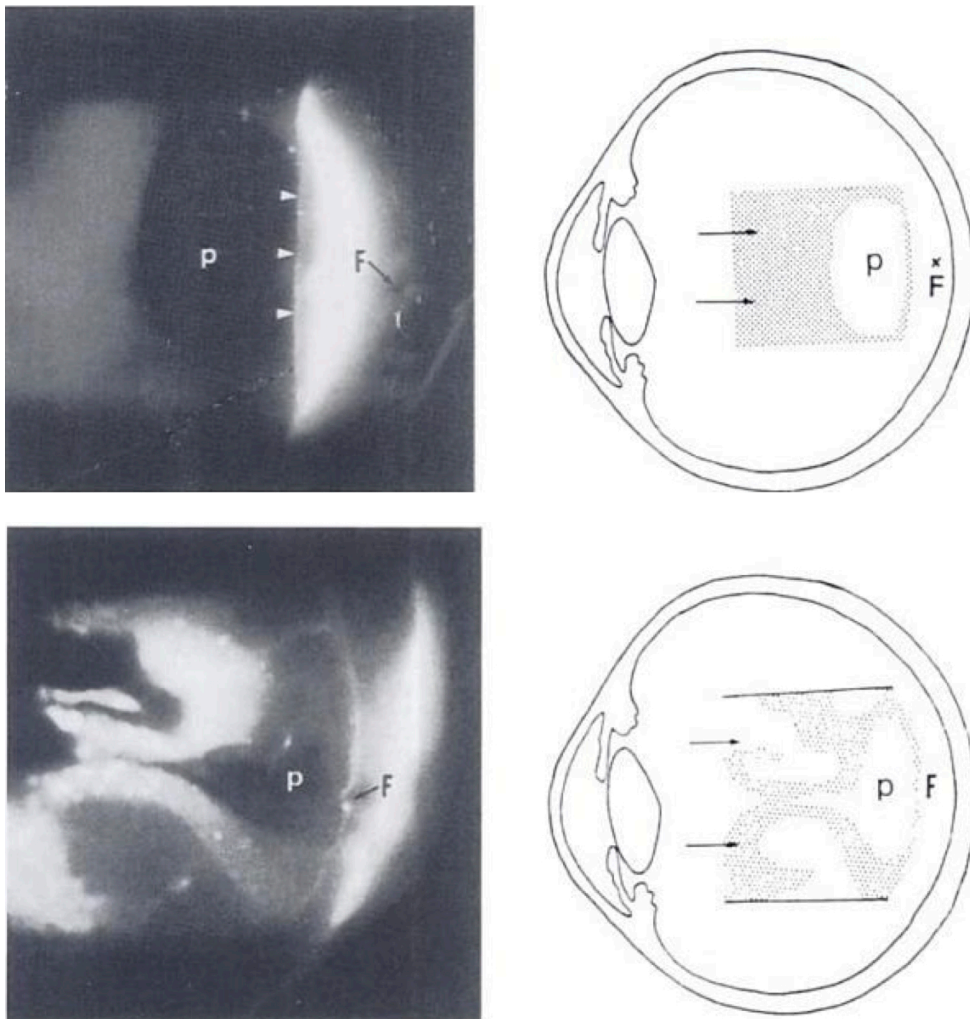


Figura 113. Biomicroscopía con lámpara de hendidura de la bolsa vítrea precortical posterior. F, fovea, p, bolsa precortical posterior. Tomado de Kishi (Kishi & Shimizu, 1990)

Arriba: Corte óptico con biomicroscopio y esquema asociado. Vítreo adulto. Se observa la bolsa vítrea precortical posterior en forma de cúpula y limitada por el fino cortex premacular.

Abajo: Corte óptico con biomicroscopio y esquema asociado. Vítreo senil. Se observa la bolsa vítrea precortical posterior distorsionada y limitada por el fino cortex premacular desprendido parcialmente, excepto en la fovea. Hay gran sinéresis dispersa del cuerpo vítreo.

4.6.3.3. Las cromodisecciones

Oksala (1954) publicó dos estudios dedicados tanto a la criodisección como a la cromodisección de cuerpos vítreos bovinos congelados. Arvo Oksala (1920-1993), fue jefe de oftalmología del Hospital Universitario de Turku (1961-1985), pionero de la ecografía diagnóstica en Finlandia, y uno de los primeros investigadores en ultrasonidos aplicados al ojo en todo el mundo. También se interesó por la estructura del cuerpo vítreo (Figuras 114 a 117) (Oksala, 1955a, 1955b; Arvo Oksala y Antti Lehtinen, 1958).

En el primer estudio de Oksala, con la temperatura crítica de -12° Celsius, distinguió una red elástica de fibras no congeladas que, naciendo de la base vítrea, se distribuían en un patrón claro de capas de cebolla y terminaban entremezclándose en forma de red, en el vítreo central y posterior. Entre ellas, se apreciaba el líquido que denominó interfibrilar, claramente congelado y que recordaba a un molde que delineaba las fibras (Figuras 114 y 115).

En el segundo estudio, publicado meses después, Oksala demostró con claridad la red de fibras vítreas de consistencia “elástica” con la ayuda de ácido tricloroacético, que las reforzaba; y finalmente mediante el uso de colorantes, que las delineaba (Figura 116).

Oksala (1961) también realizó interesantes estudios con el uso de mercurio como sustancia de delineación de las fibras vítreas. Para ello, disecó vítreos bovinos y los suspendió en una sustancia isotónica, para luego inyectar mercurio y ver los efectos en el cuerpo vítreo.

Concluyó, mediante el uso de la lámpara de hendidura y microscopía óptica y de luz polarizada, que el cuerpo vítreo ofrece resistencia a la caída de partículas de mercurio en su seno durante hasta 12 horas. Además, estas partículas delineaban los espacios interfibrilares vítreos, que, por el tamaño de las partículas mercuriales, no debían ser mayores de $2\ \mu\text{m}$ (Figura 117) (Oksala y Lehtinen, 1961).

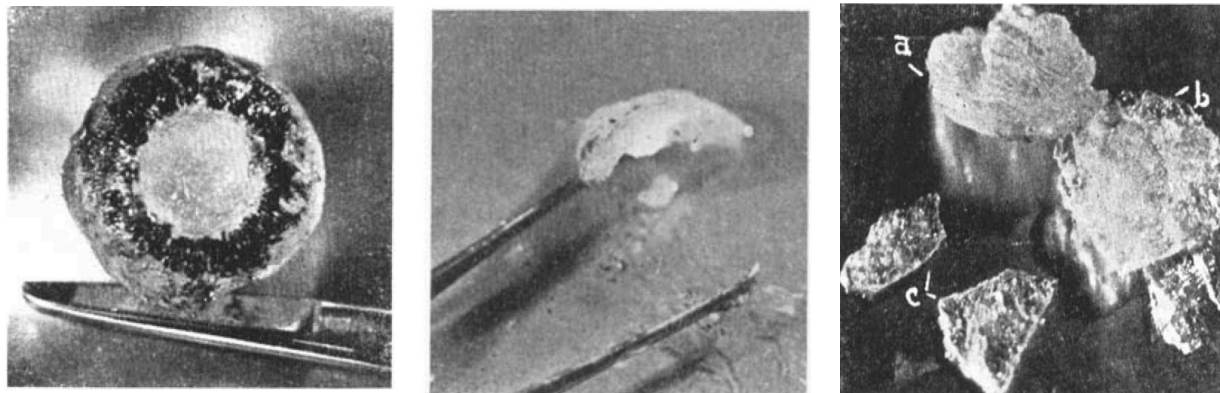


Figura 114. Vítreo congelado. **A la izquierda**, fossa patellaris y anillo de cuerpo ciliar. **En el centro**, lamela congelada que se desprende fácilmente de la superficie del cuerpo vítreo. **A la derecha**, marcado con la letra (a), lamela superficial del vítreo subcortical; (b) y (c) son lamelas de vítreo más profundo. Tomado de Oksala (Oksala, 1955a)

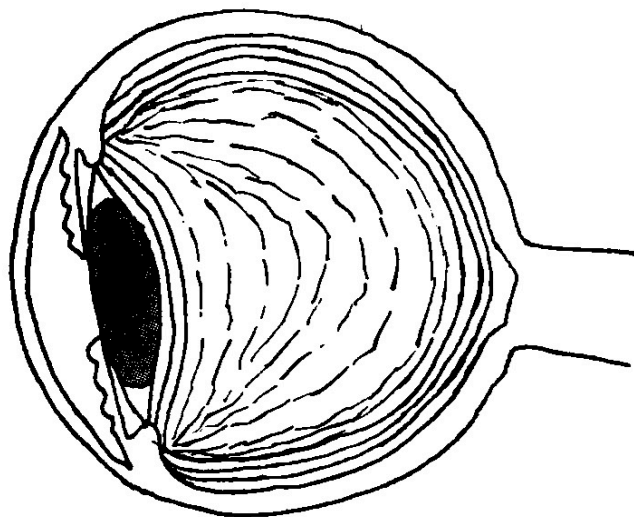


Figura 115. Imagen de la concepción de la estructura del vítreo, extraída de las conclusiones de Oksala con los experimentos de congelación. Tomado de Oksala (Oksala, 1955a)

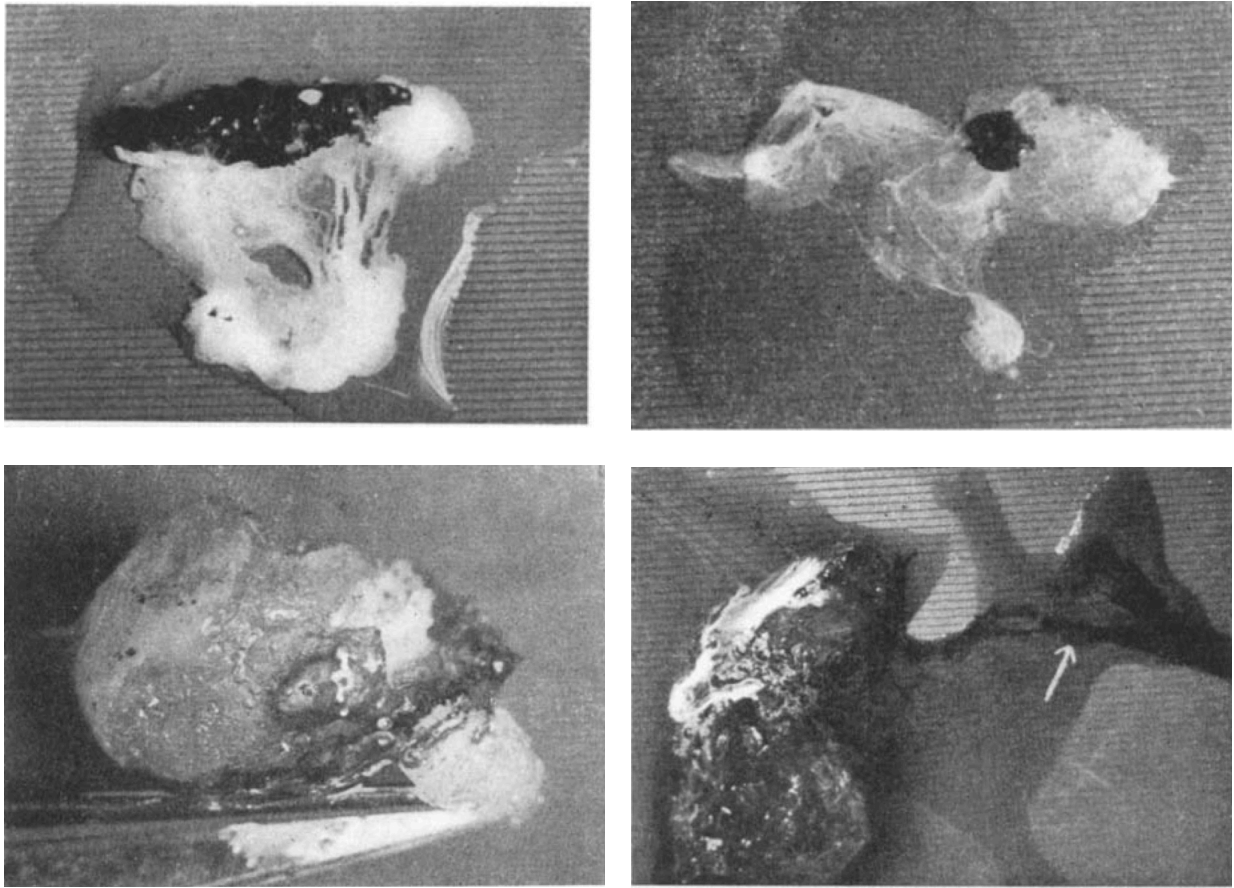


Figura 116. Experimentos especiales con cuerpo vítreo. Tomado de (Oksala, 1955b)

Arriba izquierda y derecha, del cuerpo ciliar nacen y se extienden membranas blancas en forma de hojas o velas.

Abajo a la izquierda, vítreo congelado en el que el tripan azul está centrado en la región de las membranas.

Abajo a la derecha, vítreo en parte congelado y en parte fundido. En la región fundida las membranas elásticas aparecen teñidas de tripan azul (flecha).

Worst (1977) disecó vítreos frescos *post mortem* muy cuidadosamente y usando instrumentos finos de cirugía vitreorretiniana, descubrió cisternas que remarcaba con la inyección atraumática de tinta. Más adelante describiremos sus aportaciones y la de otros estudiosos que apoyan sus investigaciones (Jongebloed y Worst, 1987; J. G. Worst, 1977; J. G. Worst y L. I. Los, 1992; Jan GF Worst, 1991).

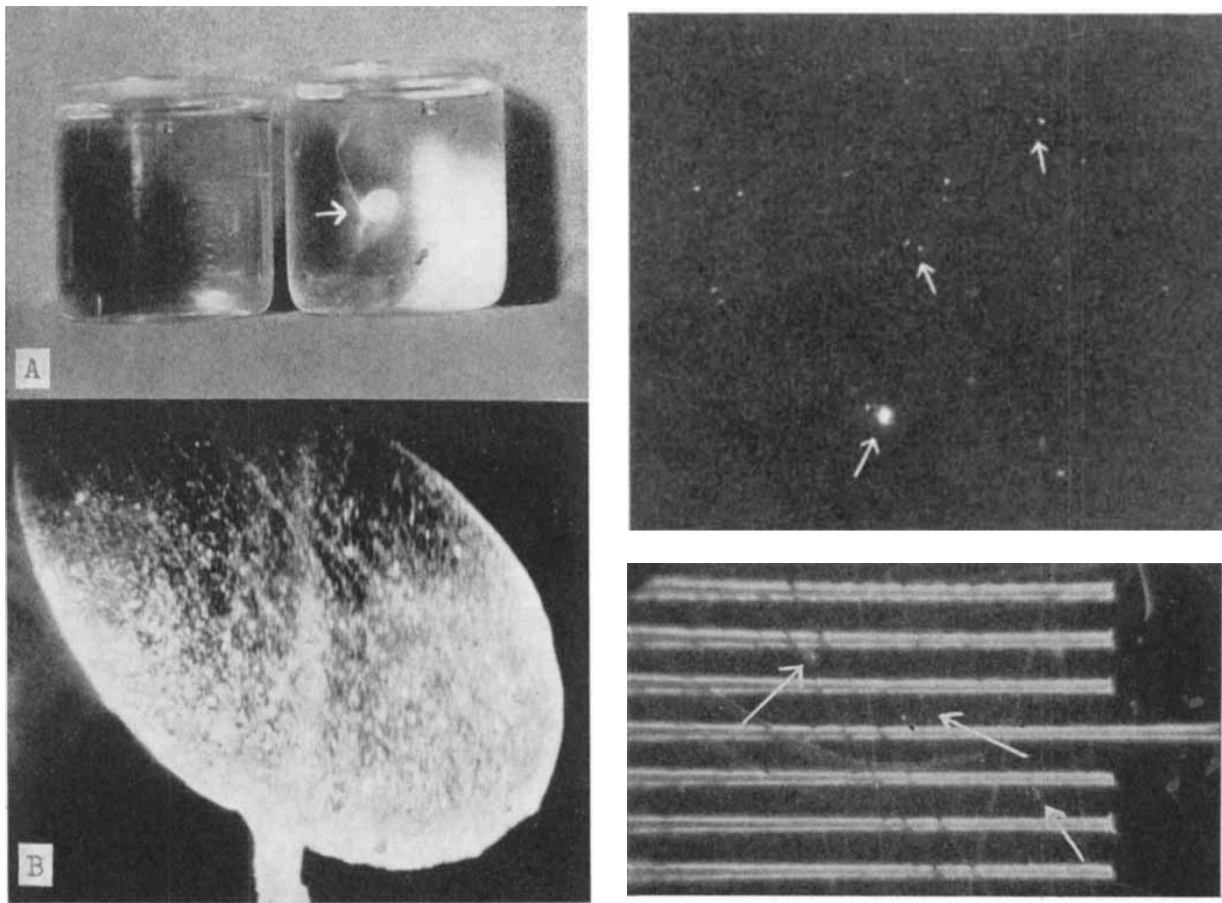


Figura 117. Estudio mediante partículas de mercurio de la estructura fibrilar del ojo. Tomado de Oksala (Oksala & Lehtinen, 1961)

Arriba a la izquierda se ven dos botes, el primero lleno de metilcelulosa de control y el segundo con vítreo. Tras inyectar mercurio, la emulsión cae libremente en el bote de metilcelulosa pero queda atrapada en el vítreo en forma similar a vesículas (flecha blanca)

Abajo a la izquierda, se estudia la vesícula intravítrea bajo lámpara de hendidura y se observa la delineación de un entramado fibrilar gracias a las partículas mercuriales.

Abajo a la derecha se observa la caída de las partículas en el cuerpo vítreo; es cualificada su velocidad con una escala de pasos de 0.01 mm.

Jan Worst nace en 1928 en Arnhem, Holanda. Tras estudiar medicina en Utrecht y oftalmología en Groningen, se dedica a diseñar lentes intraoculares novedosas y al estudio de la anatomía del cuerpo vítreo humano (Figura 118).

Así, en 1977, y abundando en las investigaciones de Eisner, describe los tractos de Eisner como las paredes constituyentes de las cisternas del vítreo que él mismo describe. Usando tinta india, evidenció la existencia de un complejo de cisternas.



Figura 118. Fotografía de Jan Worst (Website)

Worst realizó sus investigaciones con el uso de ojos humanos y también de monos. Usó tanto ojos frescos bañados en solución salina balanceada (BSS), como ojos fijados en formalina (Figura 119).

Los ojos fijados en formalina eran cortados en dos mitades, bajo inmersión total, mediante un cuchillete de Von Graefe nuevo y testado en el tambor, y a través de un plano ecuatorial o incluso sagital. Luego, se aplicaba tinta india blanca (que tiñe preferentemente las lamelas vítreas y demuestra así sus cursos) y tinta india roja. Todo el estudio se practicaba bajo un estereomicroscopio. Se podía observar un limitado número de estructuras, posiblemente por los efectos deletéreos de la formalina. Así, sólo se visualizaban la *bursa premacularis*, el área preóptica y algunas lamelas

intravítreas, además de procesos patológicos preexistentes en el espécimen, como cavidades sineréticas o el desprendimiento vítreo posterior (PVD).

Más amplios fueron los hallazgos mediante el uso de ojos frescos procedentes de un banco de ojos. Desde luego los ojos recibidos por Worst carecían de córneas, en general, extraídas en un ambiente hospitalario con la intención de ser transplantadas. Los ojos se mantenían sumergidos en suero salino en todo momento, y se manipulaban en un soporte especialmente diseñado. La delicada disección se efectuaba sectorialmente para eliminar la esclera y la coroides. La retina permanecía adherida al *cortex* vítreo en muchas zonas, sobre todo en el polo posterior, aunque se solía separar espontáneamente o mediante irrigación suave. Tras la disección, se obtenía un espécimen con cuerpo vítreo y cristalino preparado para investigar. El cristalino aparecía hundido ligeramente sobre el vítreo anterior, debido a su mayor gravedad específica. La punción de la cápsula anterior y aspiración o bien la técnica extracapsular de extracción del cristalino era el siguiente paso, evitando la ruptura de la cápsula posterior. La inyección lenta de tinta diluida con diferentes colores (roja, azul y blanca) mediante una aguja 30-gauge, no rellenaba inmediatamente las cavidades, sino que lo hacía lentamente mediante difusión y gravedad. La tinta blanca, con la mayor gravedad específica, era la que caía más y difundía más rápido, además de adherirse preferentemente a las estructuras lamelares. Las tintas roja y azul, sin embargo, rellenaban con facilidad todo tipo de espacios intravítreos preexistentes, como cisternas o cavidades degenerativas. Los canales también podían rellenarse mediante aire mezclado con metilcelulosa. La inyección de tinta a través de la cápsula posterior permitía la caída hacia abajo de la tinta, con lo que se demostraba el vítreo central y las cisternas adyacentes, así como del área preóptica y la *bursa premacularis*; el camino inverso de la tinta se observaba al voltear el espécimen.

Además de esta técnica, se desarrolló la técnica de *la ventana de exploración* e incluso fijar los bordes de la misma en un aparato especialmente diseñado a tal efecto. Con ello se recorría el interior de las cisternas o se disecaban del resto y se individualizaban.

Worst concluyó tras sus estudios, que el cuerpo vítreo humano es una compleja estructura con un *cortex* y una parte central más fluida. El *cortex* y la región central se unen mediante septos. Para él, el vítreo se compone de partes sólidas (*cortex*, *septa* y paredes cisternales) que rodean partes más “líquidas” (canales, cisternas y espacios). En secciones paralelas ecuatoriales, el cuerpo vítreo semeja una naranja cortada (Figuras 120 a 124).

Definió tres grandes septos, dos de ellos paralelos al ecuador y uno sagital. Los tres septos siguen un curso espiroideo incompleto que gira en el eje anteroposterior, y se disponen de manera especular entre un ojo y otro. Además, se observó otro septo circular. Los septos limitan cisternas irregulares y las dividió en tres grupos diferentes. Un grupo de primer orden, el *circulus cisternalis retrociliaris*, con unas 72 delicadas cisternas que descansan sobre el epitelio del cuerpo ciliar, y cada una de ellas comunicada a través de su *foramen* con el vítreo central. El *circulus cisternalis retrociliaris* limita con la *cisterna lenticularis* mediante un *septum* circunferencial, la *circumvallatio intercisternallis*.

A continuación definió un grupo cisternal de segundo orden, el *circulus cisternalis equatorialis*, que aparece posterior y periféricamente respecto del primer grupo. Son en total unas 36 cisternas, más grandes, de nuevo descansando cerca de la retina ecuatorial, y cada una de ellas comunicada a través de su *foramen* con el vítreo central. Este círculo rodea el *spatium centralis* de Cloquet, la región anterior del canal de Cloquet.

Por último, definió un grupo cisternal de tercer orden, el *circulus cisternalis petaliformis*, que aparece en la zona más posterior del cuerpo vítreo. Son en total unas 12 grandes cisternas, cada una de ellas comunicada a través de su *foramen* con el vítreo central, y rodeando las más importantes estructuras vítreas centrales, la bursa premacularis y la cisterna preóptica.

Para Worst, el vítreo central (vitreous core) o eje central, presenta variadas estructuras en sentido anteroposterior. En primer lugar, el *spatium retrolentalis* de Berger o Erggelett, localizado entre la cápsula posterior del cristalino y la lámina vítrea

anterior (*fossa patellaris*). Este espacio prevítreo es virtual en la juventud, pero con el biomicroscopio y la lámpara de hendidura se hace patente como un espacio real. Worst también lo delimitó mediante la inyección de tinta. Está limitado circularmente por el ligamento hialoideocapsular de Wieger, cuya línea de inserción en la cápsula posterior del cristalino se denomina línea de Egger, definida ya en el feto.

Tras el *spatium retrolentalis* de Berger o Erggelett, tenemos una segunda estructura, ya intravítrea, denominada la *cisterna lenticularis*. Se encuentra entre el *circulus cisternalis retrociliaris* y el *spatium centralis* (Cloquet). La *cisterna lenticularis* se separa del *circulus cisternalis retrociliaris* mediante el *septum* denominado *circumvallatio intercisternallis*. La *cisterna lenticularis* se separa del *spatium centralis* mediante la pared del canal de Cloquet.

Tras la *cisterna lenticularis* aparece el *spatium centralis* (Cloquet), posiblemente el remanente anterior del canal fetal de Cloquet, y se interpone entre la superficie posterior de la *cisterna lenticularis* y el “centro vítreo”.

Por detrás se encuentra otra estructura, el “centro vítreo”. Worst postuló que todas las cisternas se llegan a comunicar con este centro.

Finalmente, por detrás del “centro vítreo”, aparece la última estructura del eje central, el “vítreo posterior central”. Según Worst, consiste en tres cisternas, la cisterna preóptica, la *bursa premacularis* y la cisterna circumpapilomacular.

La cisterna preóptica, que corresponde a la zona prepapilar de Martegiani, está situada en la región más posterior del canal de Stilling, frente a la cabeza del fascículo óptico. La cisterna preóptica genera una extensión tunelizada que atraviesa el septo interpapilomacular, y se conecta oblicuamente con una estructura específica denominada el *canalis ciliobursale*.

La *bursa premacularis* es una estructura compleja que representa la extensión posterior del *canalis ciliobursale* (o *canalis ciliomaculare*), que asciende hasta conectar con algunas de las cisternas del *circulus cisternalis retrociliaris*.

En sus publicaciones de 1975 y 1976, Worst llamó la atención de la finura y delicadeza del área prefoveal, con lo que corroboraba las observaciones previas de Eisner.

La base de la *bursa premacularis* la describe Worst como una estructura multicapa con tres anillos concéntricos, que se anclan con fuertes inserciones vitreoretinianas. Con tinta especial se definen claramente el anillo y área foveal (1 mm de diámetro), perifoveal (4 mm de diámetro) y perimacular (6 mm de diámetro). En la zona foveal se alcanza un espesor realmente fino, de 0.02 μm , y consiste sólo en la *lamina vitrea propria* y la *lamina limitans interna*. Según nos alejamos de este punto, la pared de la base de la *bursa premacularis* se va engrosando.

La separación entre la cisterna preóptica y la *bursa premacularis* la define un septo sagital que asciende en forma espiroidea hasta la region ciliar, y lo denominó el *septum interpapillomaculare*.

Finalmente, alrededor de la cisterna preóptica y la *bursa premacularis* se dispone el *circulus cisternalis petaliformis*.

Worst, en 1977, afirmó que los *tractae* de Eisner constituían las paredes de lo que él denominaba cisternas y *bursae*.

Eisner, en 1982, hizo un estudio mediante cromodisección con la tinción roja de HgS (sulfuro de mercurio) para demostrar la existencia del ligamento de Wieger. Para ello, usaba ojos sanos enucleados y preparados, y traccionaba lentamente mediante una microgrúa el cristalino, al tiempo que disecaba la región zonular y usaba la suspensión de HgS para demostrar finalmente la existencia del ligamento de Wieger, que lo denominó sistema hialocapsular. También delimitó los sistemas capsulociliar e hialociliar. Eisner reconocía en sus estudios que la lámina hialoidea anterior no es una membrana *sensu stricto*, pero la denominó así por su grosor y por estar rodeada por material de menor densidad a cada lado. (Figura 125 y 126, en cuyas leyendas explicamos con detenimiento los hallazgos de Eisner) (Albrecht y Eisner, 1982).

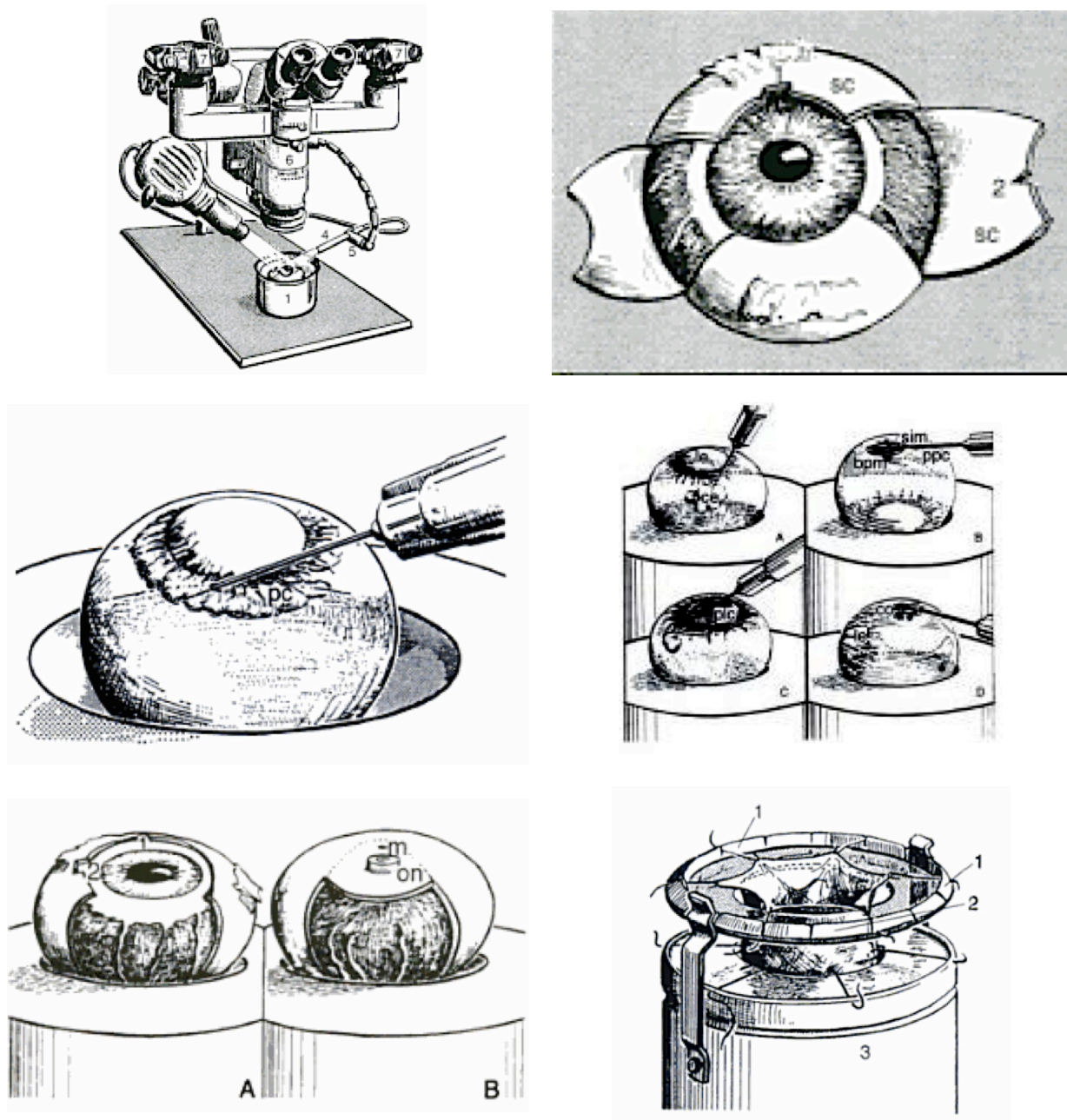


Figura 119. Técnica de Worst para procesar ojos frescos. Los ojos recibidos del banco de ojos son disecados bajo estereomicroscopio en un recipiente con paredes negras y bajo suero salino. Se obtiene un cuerpo vítreo sin capas oculares y se remueve el cristalino mediante técnica extracapsular. Luego se inyecta con colorantes las áreas a estudiar. En la última fila de imágenes se pueden apreciar dos técnicas adicionales, la de la izquierda (A) y (B), demuestra la técnica de “ventana” para observar el vítreo; en la derecha se observa un anillo donde se fija la lámina hialoidea incidida y abierta. Con ello tenemos acceso al interior del vítreo en condiciones controladas. Tomado de Jongebloed y Worst (Jongebloed & Worst, 1987; J. G. Worst, 1977)

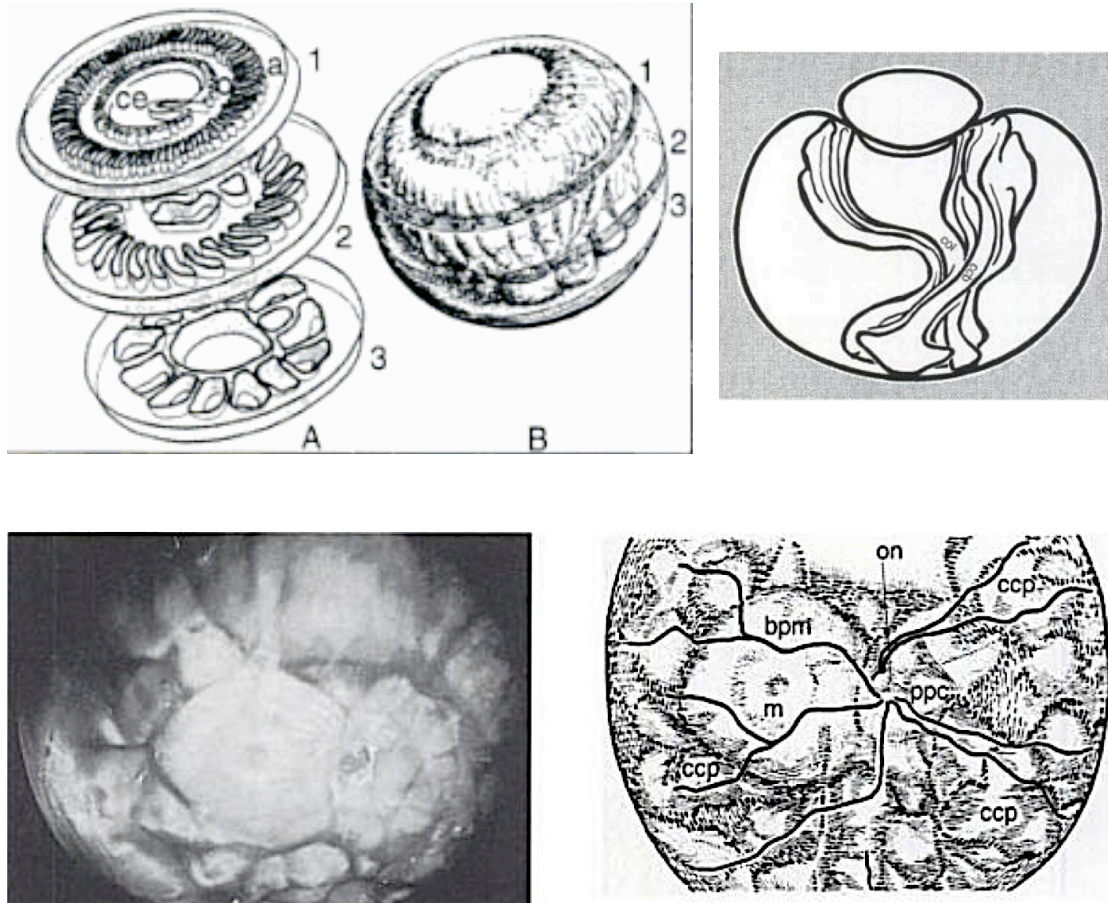


Figura 120. Conceptos de la estructura del vítreo según Worst. Tomado de Jongebloed y Worst (Jongebloed & Worst, 1987; J. G. Worst, 1977)

Arriba a la izquierda: Cisternas vítreas. Nivel 1, con 72 pequeñas cisternas de primer orden que conforman el circulus cisternalis retrociliaris; nivel 2 con 35 cisternas medias que crean el circulus cisternalis equatorialis; nivel 3 con 12 grandes cisternas en el vítreo posterior y que juntas se denominan circulus cisternalis petaliformis.

Arriba a la derecha: Las cisternas apuestas delimitan lamelarmente dos canales o túneles, que forman el cono vítreo, el canalis ciliobursalis y el canalis opticolenticularis.

Abajo: superposición del patrón vascular retiniano con las cisternas. Izquierda, ojo fresco con cisternas delimitadas. Derecha, esquema del mismo ojo para la superposición. No hay correlación espacial. m: mácula; on: nervio óptico; bpm: bursa premacularis; ppc: cisterna prepapilar; ccp: cisternas petaliformes.

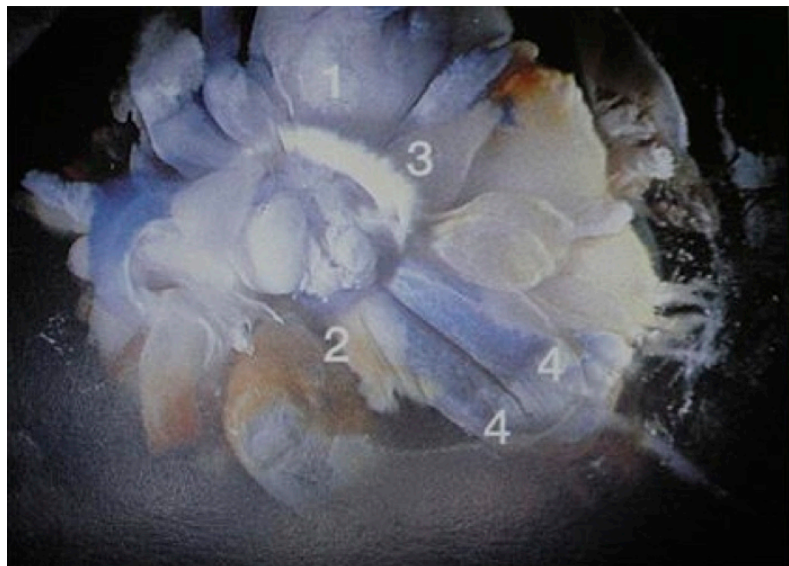
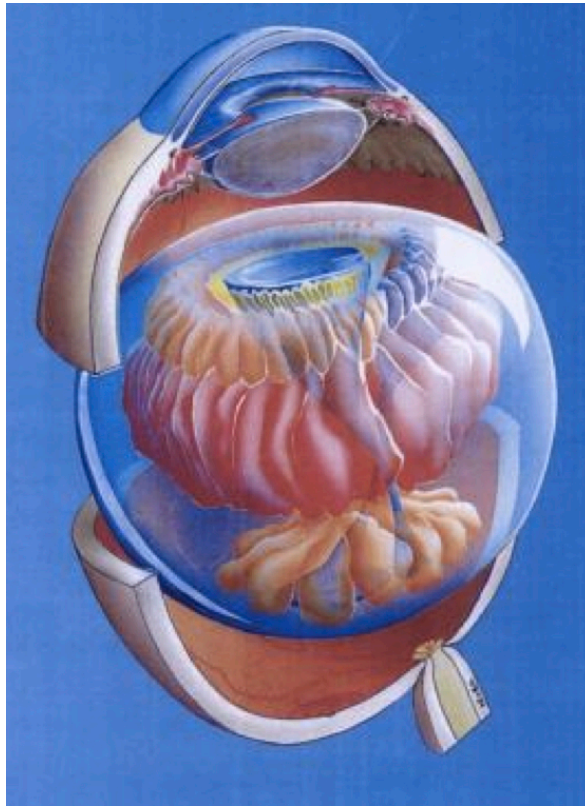


Figura 121. Descripción del sistema de Worst y fotografía de vista posterior de ojo fresco inyectado, donde se ven las cisternas petaliformes y al fondo, las ecuatoriales. Tomado de Jongeblod y Worst (Jongeblod & Worst, 1987; J. G. Worst, 1977)

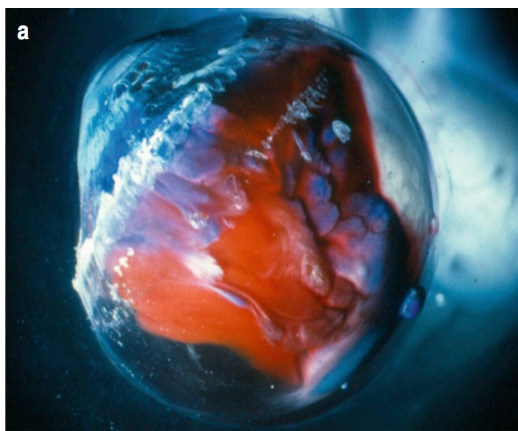
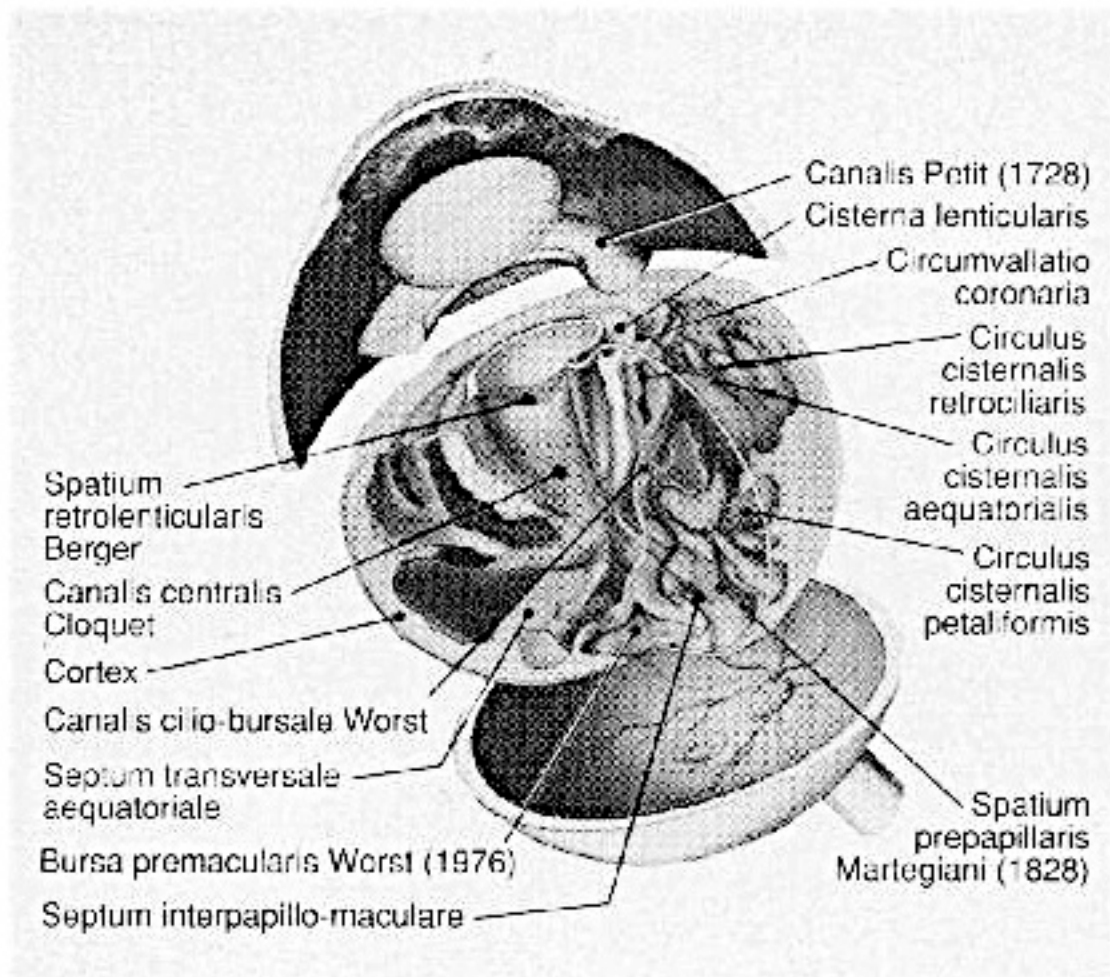


Figura 122. Descripción detallada de la estructura del vítreo según Worst y fotografías de dos ojos frescos inyectados con tintas donde se ven las cisternas. Tomado de Jongebloed y Worst (Jongebloed & Worst, 1987; J. G. Worst, 1977)

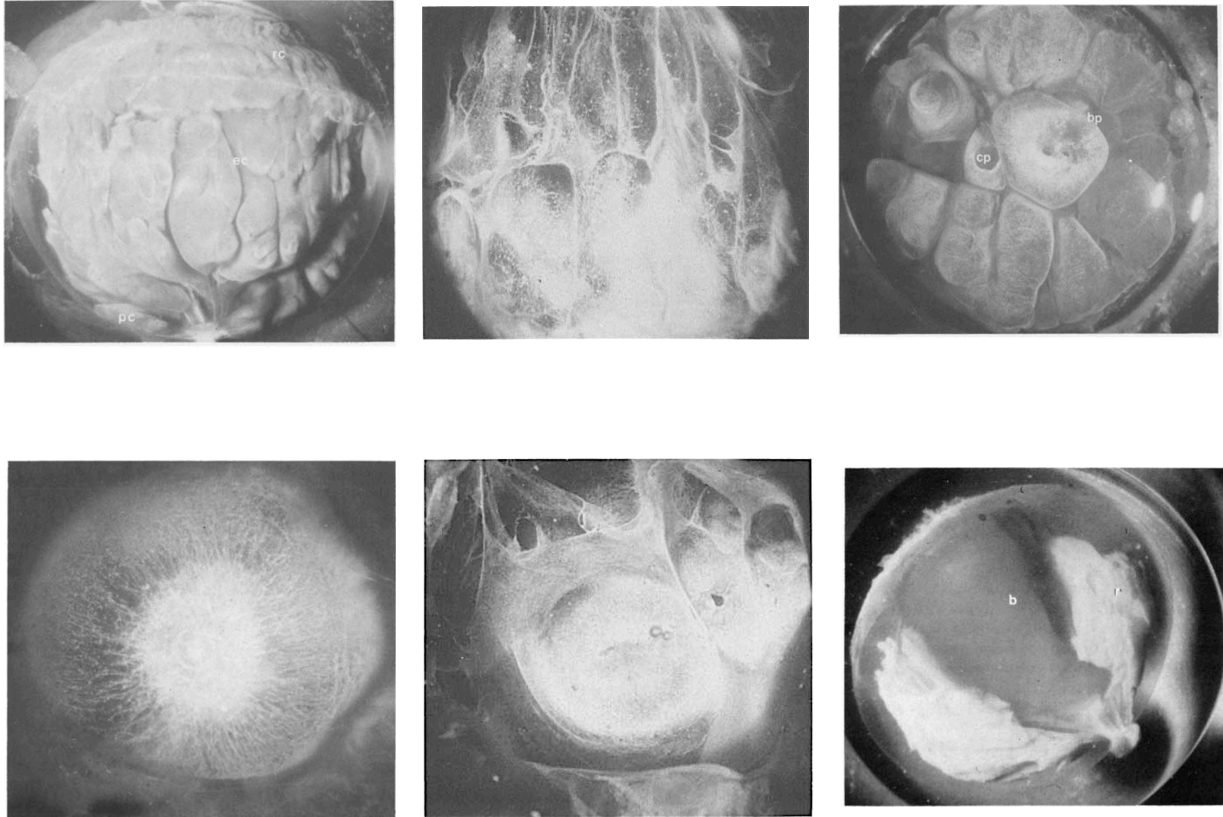


Figura 123. Las cisternas vítreas en el hombre y el mono (Macaca Mulatta). Tomado de Jongebloed y Worst (Jongebloed & Worst, 1987; J. G. Worst, 1977; J. Worst & L. Los, 1992)

Arriba izquierda: vista lateral de las cisternas de primer, segundo y tercer orden en un vítreo humano, tras inyección de tintas.

Arriba centro: Cisternalización del vítreo del mono.

Arriba derecha: Vítreo humano, vista posterior. Las cisternas petaliformes rodean la bursa premacularis (bp) y la cisterna preóptica (cp).

Abajo izquierda: Bursa premacularis humana en vista posteroanterior. La base de la bursa se expande en líneas radiantes y tres anillos concéntricos.

Abajo centro: Vítreo de mono en visión anteroposterior en la que se aprecia la bursa premacularis y la cisterna preóptica separadas por el septum, que tiene un foramen de comunicación entre la bursa y la cisterna.

Abajo derecha: El cono central óptico-lenticular se aprecia coloreado de tinta oscura (b), y a los lados se ve el cono ciliomacular, teñido con tinta clara (r).

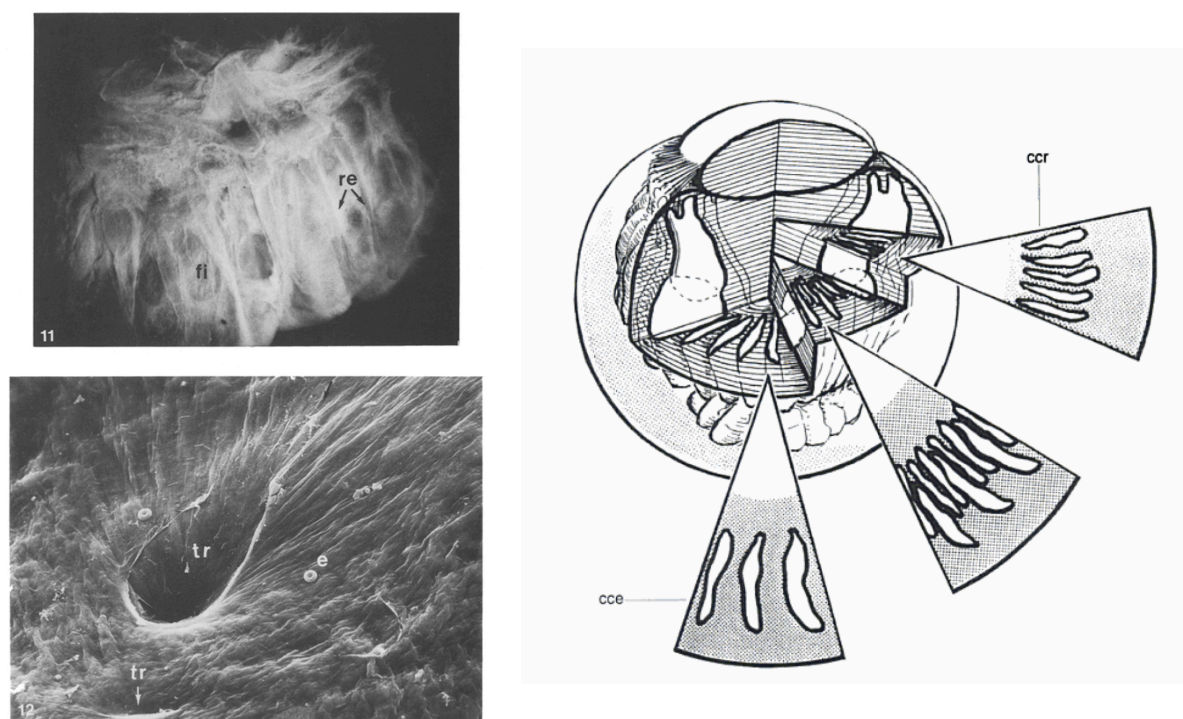


Figura 124. Aspectos del cuerpo vítreo según Worst. Tomado de Jongebloed y Worst (Jongebloed & Worst, 1987)

Izquierda arriba: Vista con el estereomicroscopio de la estructura fibrosa de las paredes cisternales (fi) y los prominentes haces de Retzius (re)

Izquierda abajo: Microscopía electrónica de barrido de la superficie interna de una cisterna y la apertura parietal de comunicación o transición (tr) hacia otra cisterna. e: Eritrocito. (x 650)

Derecha: Explicación del aparente exceso en el número de sectores observados por los antiguos, según Worst. La imbricación de los extremos de las cisternas retrociliares (ccr) y ecuatoriales (cce) simula un mayor número de paredes y sectores en cortes ecuatoriales (hasta 180 sectores, contados por Hannover).

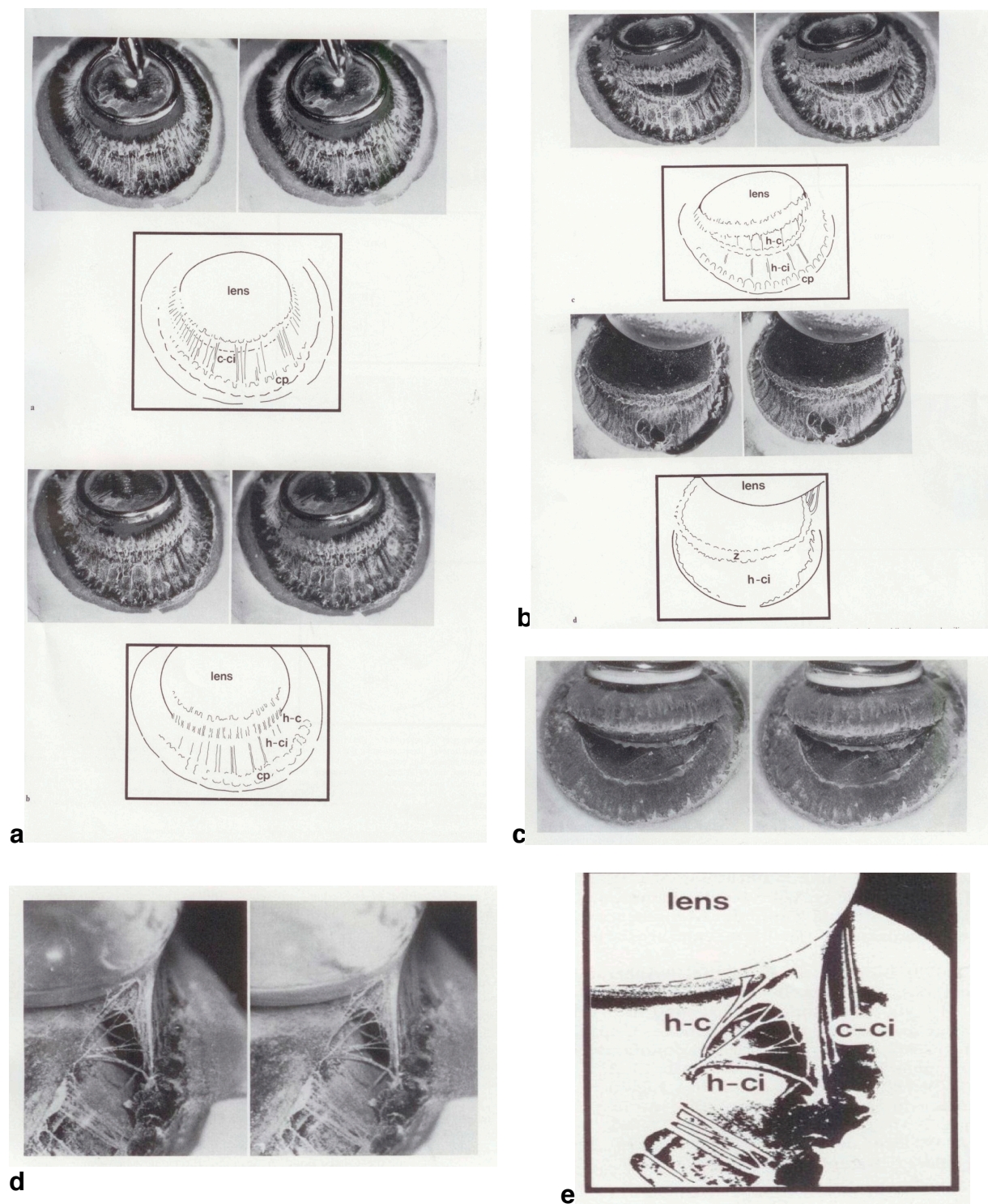


Figura 125. Estudios de Eisner sobre el ligamento hialoideocapsular. Para leyendas, véase pagina opuesta.

Legendas de la figura 125. Estudios de Eisner sobre el ligamento hialoideocapsular. Tomado de Albrecht y Eisner (Albrecht & Eisner, 1982).

(a): Se observa la región zonular con imágenes estereoscópicas y un esquema asociado. En la parte superior, que se compone de dos esteromicrografías y un esquema, la zonula está intacta. En la parte inferior, vuelven a presentarse dos esteromicrografías y un esquema, que demuestra los efectos de la minigrúa que tracciona del cristalino progresivamente hasta romper los ligamentos o fibras capsulociliares (c-ci). Se pueden observar los procesos ciliares (cp). Al romper y retraerse estas fibras (c-ci), se hacen visibles nuevas fibras subyacentes que son las del ligamento hialociliar (h-ci) y también las del ligamento hialocapsular (h-c).

(b): Se observa la región zonular con imágenes estereoscópicas y un esquema asociado. En la parte superior que se compone de dos esteromicrografías y un esquema, se demuestra un instante de la progresiva rotura en forma de velcro de las fibras del ligamento hialo-capsular por la continua tracción de la minigrúa (h-c). En la parte inferior, vuelven a presentarse dos esteromicrografías y un esquema, que demuestra los efectos finales de la minigrúa que ha roto todo el ligamento hialo-capsular (h-c), y una zona (z) o ribete que representa las fibras rotas del ligamento (h-c) y retraídas sobre la hialoides. Este punto es también área de inserción circular del ligamento hialociliar (h-ci), la membrana hialoidea anterior central (cahm) y la periférica (pahm).

(c): Se ven dos esteromicrografías de otro ojo con el ligamento hialocapsular roto (h-c) pero en este caso el ribete de fibras rotas y retraídas sobre sí mismas han quedado concentradas preferentemente sobre la cápsula posterior. Esto demuestra que el ligamento hialocapsular (de Wieger) existe anatómicamente, y también demuestra su origen y su inserción. Dependiendo de muchos factores, puede soltarse más o menos fácilmente de la cápsula y retraerse en la membrana hialoidea anterior.

(d) y (e): micrografía y esquema asociado de las estructuras ligamentosas zonulares: El ligamento hialocapsular (h-c) se observa verticalmente. El ligamento capsulociliar (c-ci) y el ligamento hialociliar (h-ci) terminan de triangular la región.

Nota: La observación de las esteromicrografías se pueden hacer con corrección óptica para cerca, si es necesario, y adición de lentes de 10 grados prismáticos base fuera en cada ojo. La observación se hará a 30 cm de distancia.

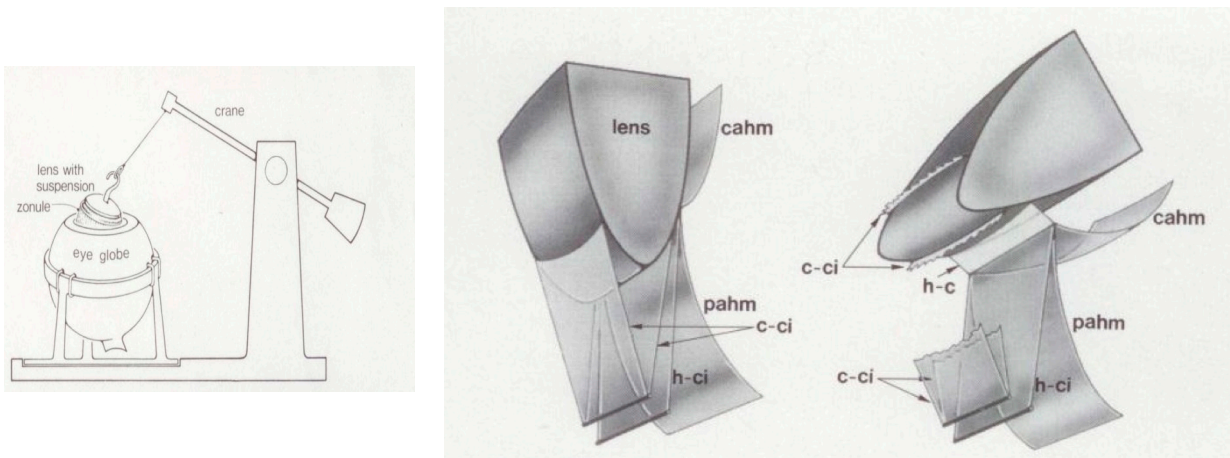


Figura 126. Estudio del ligamento hialocapsular y estructuras asociadas. Tomado de Albrecht y Eisner (Albrecht & Eisner, 1982)

Izquierda: Dispositivo de Eisner y Albrecht para el estudio del ligamento hialocapsular y estructuras asociadas. Se observa la minigrúa con tracción lenticular.

Derecha: Esquema de las estructuras zonulares: El ligamento hialocapsular (h-c) se inserta por un lado en la cápsula posterior del cristalino y por otro lado en la membrana hialoidea anterior, y así la divide anatómicamente en una porción central (cahm) que forma parte del espacio postlenticular de Berger, (limitándolo posteriormente) y otra porción periférica (pahm) que se dirige a la base vítrea de Salzmann. Finalmente, se aprecia otra inserción en este punto de confluencia, y es la del ligamento hialociliar (h-ci).

4.6.3.4. Los estudios microscópicos y de laboratorio

En 1939 Ernst Ruska desarrolló en la práctica el microscopio electrónico de transmisión, en el que un haz de electrones atraviesa el espécimen. El uso de electrones mejoró la resolución de forma dramática y abrió una nueva era en las investigaciones científicas. Luego, en 1942, Ruska creó una modificación de su microscopio, en el que se transmite el haz de electrones alrededor del espécimen, el llamado microscopio electrónico de barrido (*scanning electron microscope*) (Ruska, 1942, 1987).

En 1942, Minsky describía el ligamento hialoideozonular. Para ello, usó ojos frescos de ternero y humanos a los que le retiraba córnea, esclera, y úvea. Evidenció (mediante observación ocular y estereomicroscopía) que el cuerpo vítreo y la retina persisten colgados del cristalino gracias, en parte, a la membrana zonular. Tras retirar la retina, persistía la misma situación y observó que dicha membrana zonular alcanzaba la membrana hialoidea correspondiente a la *ora serrata*. Esta línea de inserción la llamó línea o ligamento hialoideorretiniano (Minsky, 1942).

En 1949, Pirie confirmó, mediante análisis químico, que la proteína residual era colágeno (Pirie, 1949; Pirie, Schmidt, y Water, 1948; Pirie, Schmidt, y Waters, 1948).

Pau (1951) reforzó la idea de Ida Mann de que el vítreo primario no desaparece totalmente, y que sus remanentes forman el canal de Cloquet (Hans Pau, 1951).

Mediante ultramicroscopio, Schwarz y Schuchardt (1950) y Schwarz (1951); o bien mediante microscopio de contraste de fases, Schwarz y Schuchardt (1950), Bembridge, Crawford y Pirie (1952), Grignolo (1952) y Rossi (1953-55), demostraron un sistema de fibrillas en el vítreo fresco de muchas especies —como el buey, el cordero, el cerdo o el conejo—. También apreciaron diferencias en la forma, tamaño, y patrón estructural según la especie y la topografía vítrea estudiada. Ha habido hallazgos similares mediante microscopio electrónico de transmisión (Matoltsy 1951-52, Strampelli y Posarelli 1951, Appelmans y Blockeel 1951-2, Grignolo 1952-54, Sugiura 1954-55, Gross et al. 1955, Schwarz 1951, 1956, 1961) (Appelmans, Carlier, y De Muelenaere,

1953; M Appelmans y Blockeel, 1952; M. Appelmans y Blockeel, 1951; M. Appelmans y Carlier, 1953; Bembridge, Crawford, y Pirie, 1952; A Grignolo, 1954; A. Grignolo, 1952, 1953a, 1953b; J. Gross, Matoltsy, y Cohen, 1955; A Gedeon Matoltsy, 1952; A. G. Matoltsy et al., 1951; Rossi, 1953; W Schwarz, 1960; W. Schwarz, 1951a, 1951b, 1956; W. Schwarz y Schuchardt, 1950; Strampelli y Posarelli, 1951) (Figuras 127 a 131).

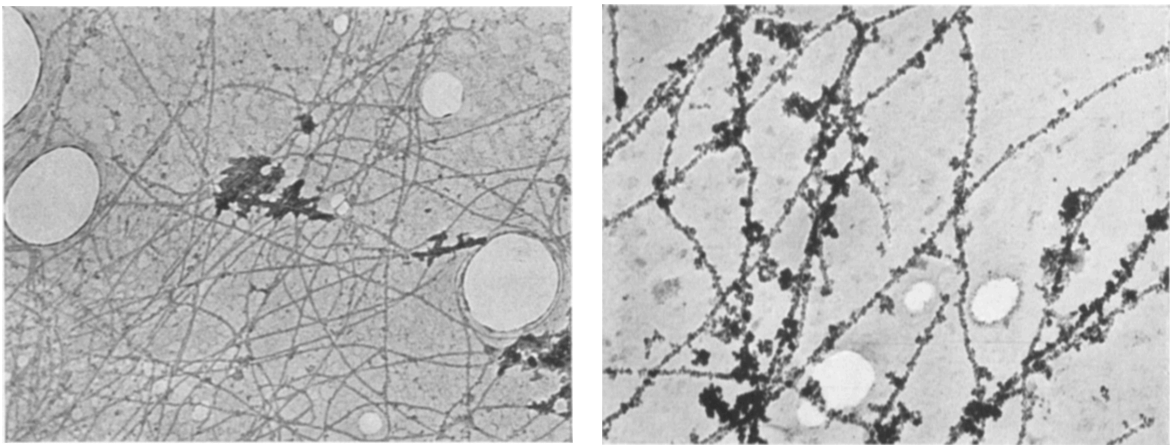


Figura 127. Estudios de Schwarz sobre el cuerpo vítreo. Tomado de Schwarz (W. Schwarz, 1951a)

A la izquierda: fibrillas vítreas en un ojo de un niño de 10 años fijado con formol. (x 18.000).

A la derecha: fibrillas vítreas en un ojo de un hombre de 36 años fijado con tetróxido de osmio. (x 19.000).

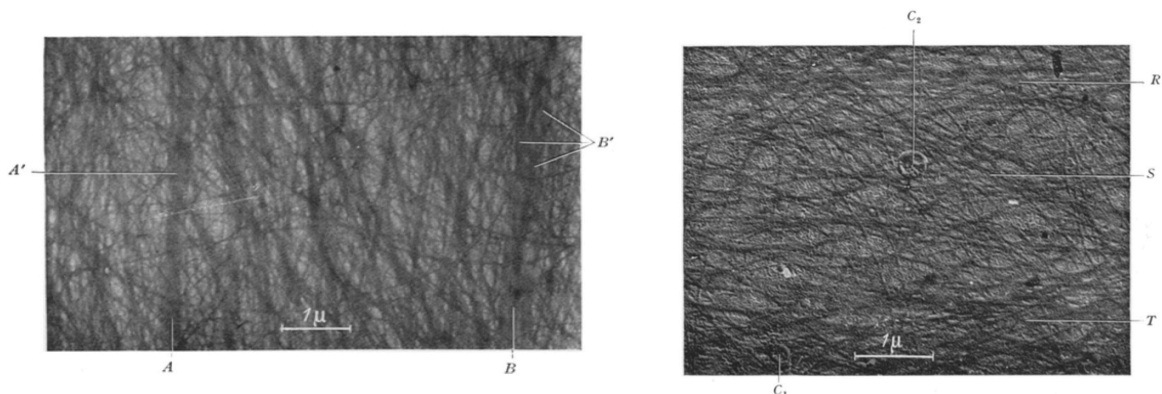


Figura 128. Estudios de Schuchardt sobre el cuerpo vítreo. Tomado de Schuchardt (Schuchardt & Knoch, 1950)

A la izquierda: fibrillas vítreas en un ojo de ternera (x 9.500).

A la derecha: fibrillas vítreas en un ojo de ternera, usando óxido de wolframio (x13.000)

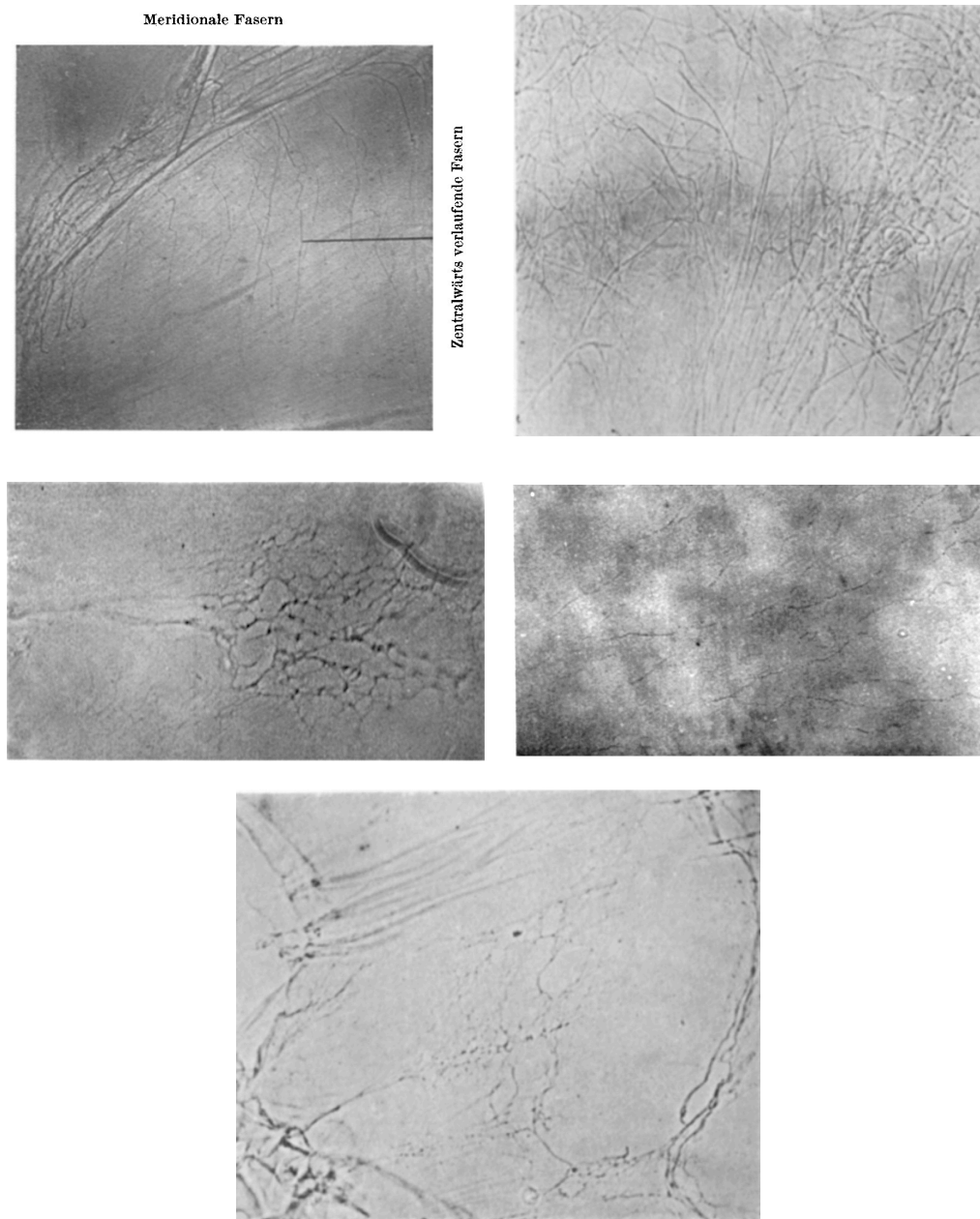


Figura 129. Estudios de Schwarz y Schuchardt en vítreo bovino fresco bajo microscopio de contraste de fases. Tomado de Schwarz y Schuchardt (W. Schwarz & Schuchardt, 1950)

Arriba izquierda: Cortex vítreo con fibras meridionales y de extensión central. (x 72).

Arriba derecha: Morfología en la región de la ora serrata. (x 72)

Centro izquierda: Las fibras vítreas en la fovea patellaris (x 280)

Centro derecha: Centro vítreo (x 72)

Abajo: El vítreo en la fovea patellaris (x 98)

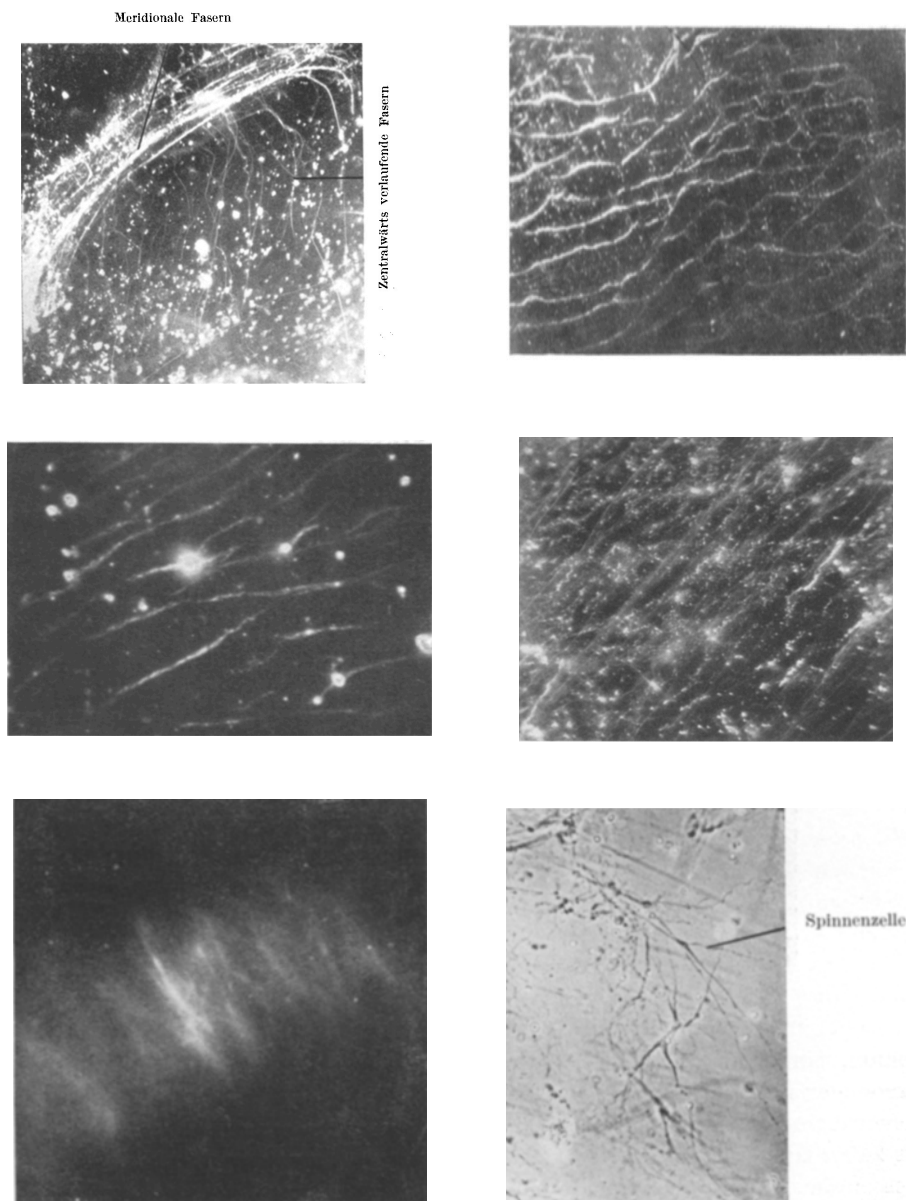


Figura 130. Estudios de Schwarz y Schuchardt en vítreo fresco bajo microscopio de campo oscuro, ultramicroscopio y microscopio de contraste de fases. Tomado de Schwarz y Schuchardt (W. Schwarz & Schuchardt, 1950)

Arriba izquierda: Microscopio de campo oscuro. Cortex vítreo de buey; se observan fibras meridionales y de extensión central. (x 72).

Arriba derecha: Microscopio de campo oscuro. Morfología del vítreo de buey (x 72)

Centro izquierda: Microscopio de campo oscuro. Vítreo de ternera (x 300)

Centro derecha: Microscopio de campo oscuro. Vítreo de oveja (x 250)

Abajo izquierda: Ultramicroscopio con objetivo de inmersión. Vítreo bovino.

Abajo derecha: Microscopio de contraste de fases. Vítreo bovino yuxtaoral. Se observa una *spinnenzelle* (célula en forma de araña o ramificada), como las observó Younan casi cien años atrás. (x 98)

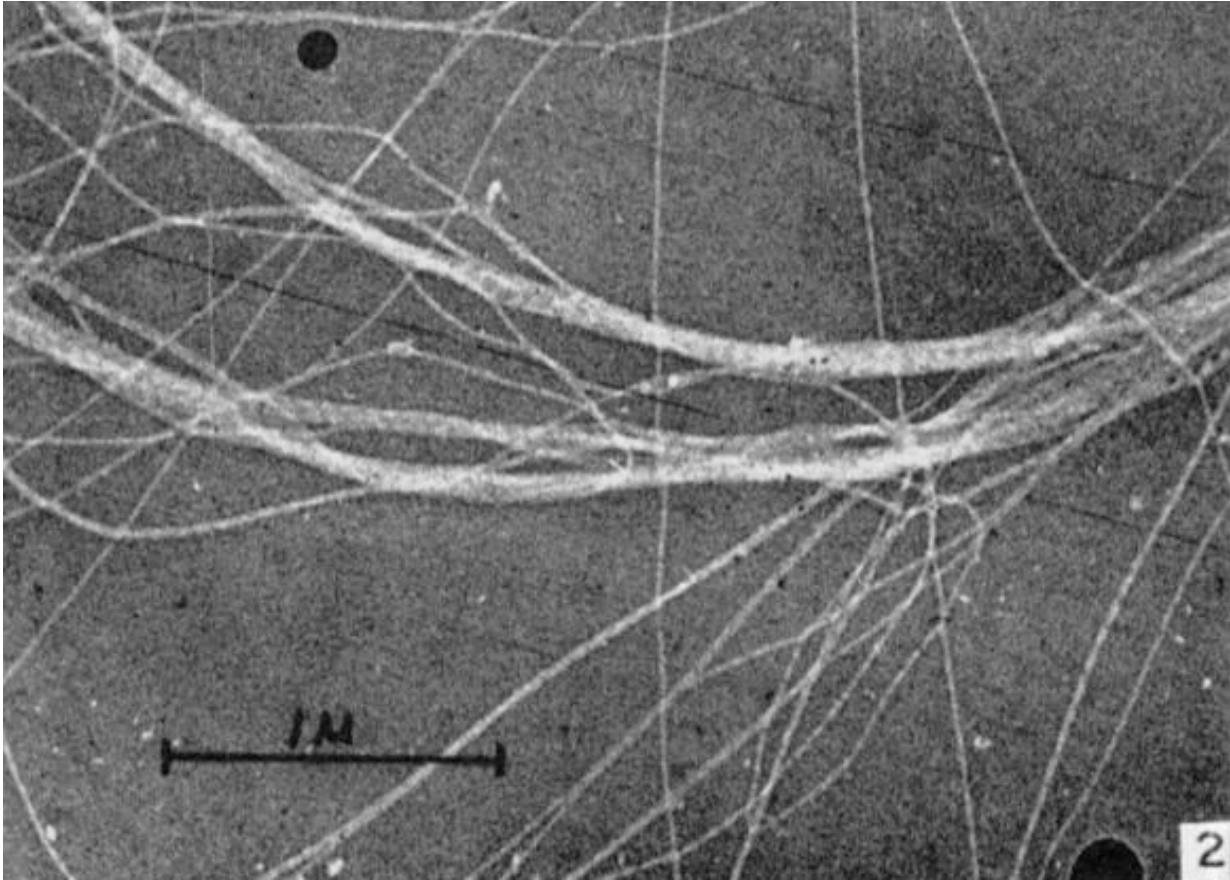


Figura 131. Fibrillas vítreas vistas bajo microscopio electrónico de transmisión. Tomado de Gross (J. Gross et al., 1955)

En 1952 Grignolo, y dos años más tarde, Hilding, estudian y corroboran los hallazgos de Cowan y Fry sobre las uniones entre el vítreo y otras estructuras como la *ora serrata*, el cuerpo ciliar, y el aparato zonular (A. Grignolo, 1952; A. C. Hilding, 1954; A. Hilding, 1954).

Estudios microscópicos de Koch, entre 1952 y 1953, demuestran que el vítreo es denso y filamentoso en los ojos de ciertos peces, los teleósteos, conocidos desde los tiempos jurásicos. Los teleósteos son uno de los grupos más modernos de los peces

con esqueleto más o menos osificado (*Osteichthyes*), y que comprende al menos 20.000 especies (Koch, 1952a, 1952b, 1953).

Crawford, Bembridge y Pirie (1952) usaron el microscopio de contraste de fases para estudiar el vítreo y describen un tipo de estructuras, las fibras ciliovitreas, como delicados haces que unen la lámina vítrea anterior con los valles de la *pars plicata*.

Además, clasificaron las fibras vitreas frescas de acuerdo con su reacción con diversas enzimas, y propusieron una clasificación ontogénica (Figuras 132 y 133; Tabla 2) (Bembridge et al., 1952).

Rossi puntualizó, en 1953, que las fibrillas vitreas de conejos necesitaban de al menos 40-50 minutos para hacerse patentes bajo microscopía continua de contraste de fases. Previamente sólo se observaba la formación de cristales. La aparición de las fibrillas vitreas a nivel microscópico lo atribuía directamente a la precipitación proteica, con lo que estaba de acuerdo con los estudios de Duke-Elder (Figura 134).

Nomarsky desarrolló y patentó en 1953 el *Differential Interference Contrast* (DIC), una mejora del microscopio de contraste de fases (Croft, 2006).

Schwarz and Schuchardt (1950 y 1951), Grignolo (1953) y Balazs (1954), demostraron claramente la existencia de células en la periferia vítrea. A destacar especialmente los hallazgos de Schwarz y Schuchardt (1950), en vítreo fresco bajo microscopio de contraste de fases, donde observaron células denominadas “*spinnenzelle*” (células en forma de araña o ramificadas), como las observó Younan casi cien años atrás (Figura 130) (W. Schwarz y Schuchardt, 1950) (E. A. Balazs, 1954; A. Grignolo, 1953a, 1953b; J. Szirmai y E. Balazs, 1958).

En 1951 Matoltsy, y dos años después Wolf, hicieron una estimación del grosor de las fibras vitreas y demostraron que había tres diferentes tipos, al menos. Además, las más gruesas se encontraban en la base vítrea de Salzmann (A. G. Matoltsy et al., 1951).

Reichling y Schwarz, en sus estudios de 1953, detectaron hasta cuatro tipos diferentes de fibras vitreas (Reichling y Schwarz, 1953).

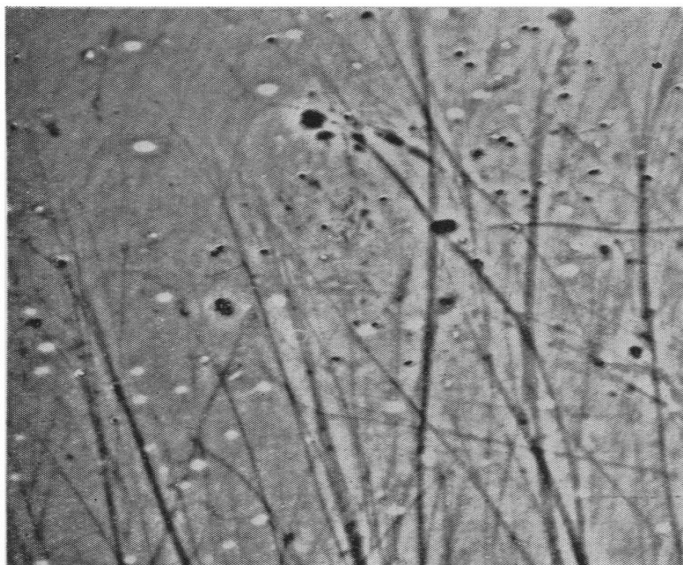


FIG. 1.—Ox, free ends of coarse fibres from ciliary region.

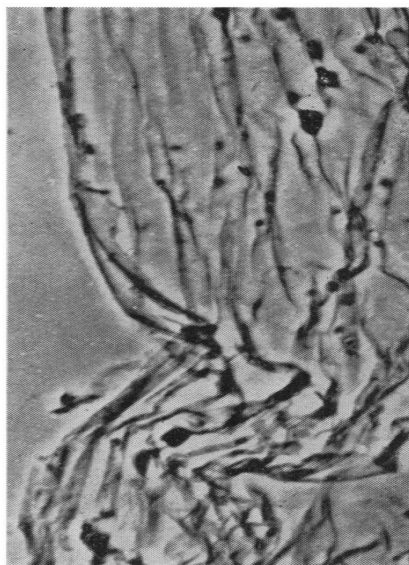


FIG. 3.—Ox, hyaline membrane of surface of vitreous body.

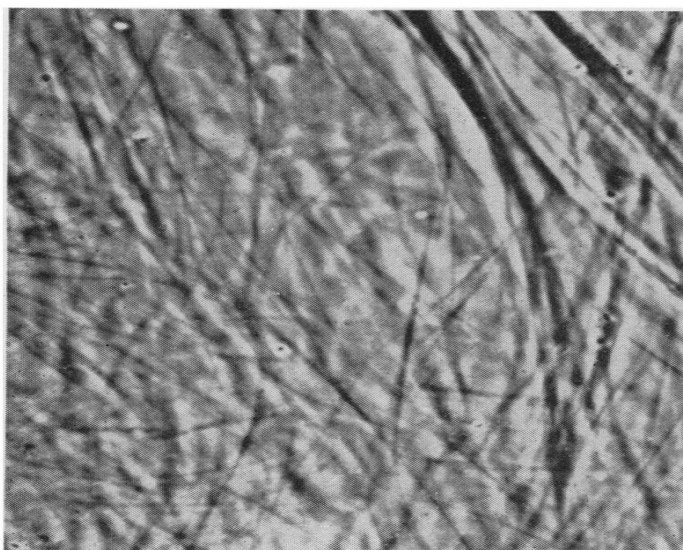


FIG. 2.—Ox, coarse branching fibres from ciliary region.

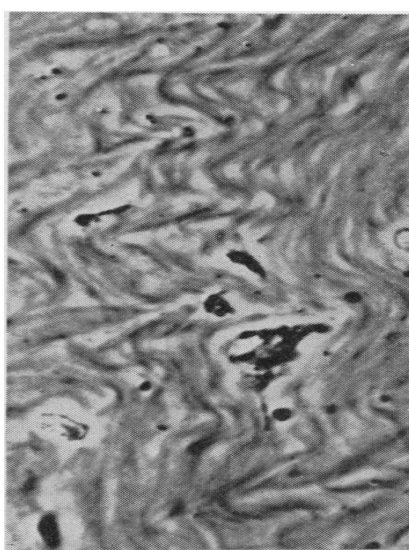
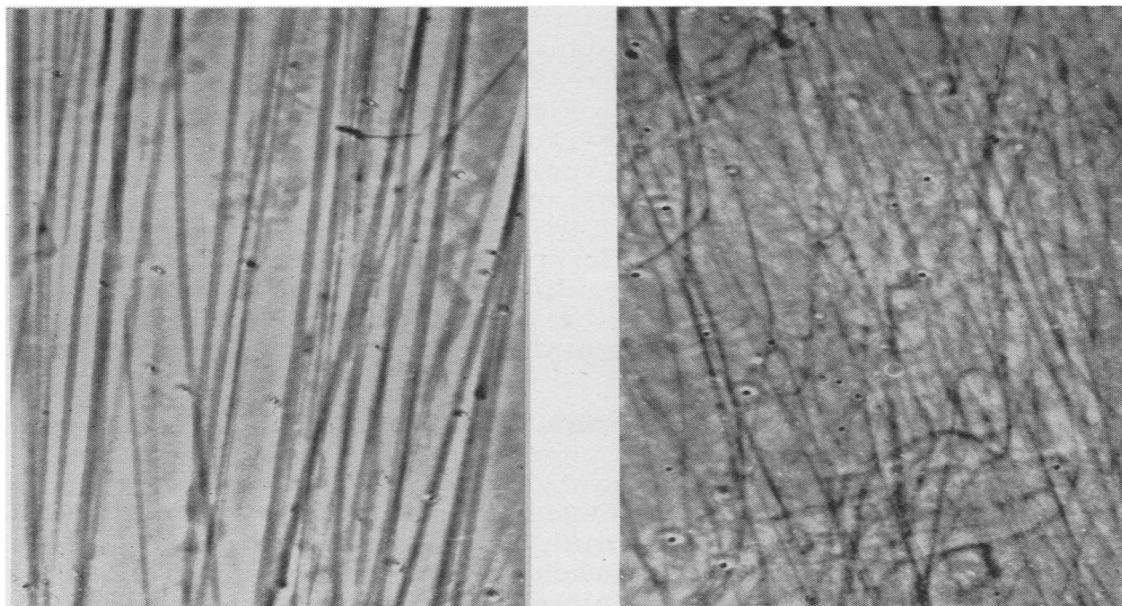


FIG. 4.—Ox, fine fibres lying in waves.

Phase-contrast photographs of the unfixed and unstained vitreous body. Approx. $\times 700$.

Figura 132. Demostración de fibrillas vítreas con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de buey. (x 700) Tomado de Bembridge (Bembridge et al., 1952)



FIGS 9 and 10.—Monkey, coarse branching fibres from ciliary region.

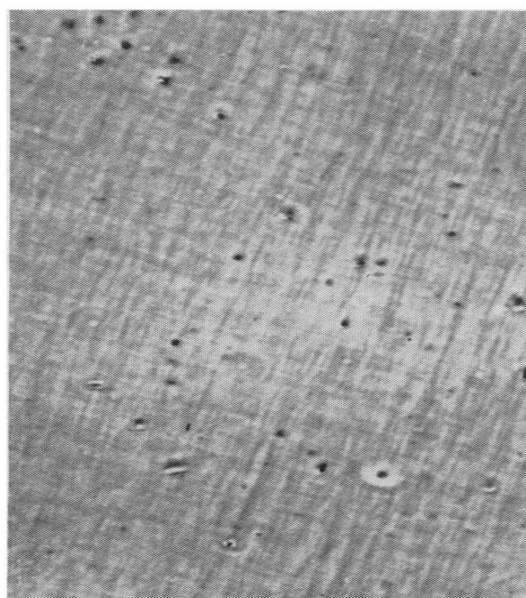


FIG. 11.—Monkey, fine fibres of vitreous mass; two levels criss-crossing.

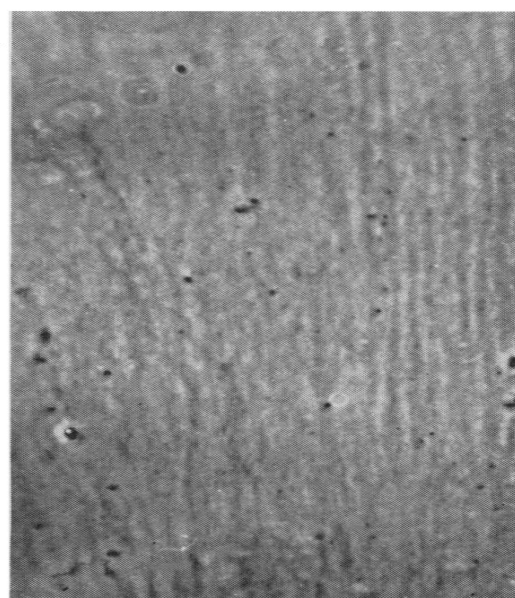


FIG. 12.—Monkey, granular type of fine fibres of vitreous mass.

Figura 133. Demostración de fibrillas vítreas con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de mono. Descripción de las variaciones topográficas. Tomado de (Bembridge et al., 1952)

<i>Type of Structure</i>	<i>Coarse Branching Fibres</i>	<i>Fine Parallel Fibres</i>	<i>Hyaline Membrane</i>
Position	ciliary region only	vitreous mass	vitreous surface
Enzyme Digestion	trypsin digests; collagenase has no effect	trypsin has no effect; collagenase liquefies	digested by collagenase and trypsin
Suggested Cell Origin	neuroectoderm	glial cells of retina or neuroectoderm	—
Position in Mann's Scheme of Vitreous Development	tertiary vitreous fibres	secondary vitreous fibres formed from inner layer of optic cup by outgrowth of sustentacular fibres of Müller	—

Tabla 2. Estudio analítico de los diferentes tipos de fibras vítreas, según Bembridge. Tomado de Bembridge (Bembridge et al., 1952)

Schepens, en 1954, confirmó los hallazgos previos de las tenues fijaciones de las fibrillas vítreas en la membrana limitante interna (C. L. Schepens, 1954, 1957).

Young y Williams (1954) determinaron que la proteína residual hallada por Mörner y que denominó “vitrosina”, estaba compuesta por 18% de glicina, 8.4% de prolina, 15.4% de hidroxiprolina y trazas de cisteína (Wootton, Young, y Williams, 1954; Young y Williams, 1954).

Balazs (1954) observó que hay mas densidad de células vítreas donde mayor es la concentración de ácido hialurónico (E. A. Balazs, 1954; Varga y Balazs, 1954).

Pau, en 1957, estudió embriones y en el estadio de 170 mm demostró la existencia de fibras prominentes que se anclaban a los procesos ciliares y el cristalino. El patrón de orientación fibrilar parecía ser dirigido por la arquitectura o andamiaje vascular transitorio adyacente (Pau, 1957).

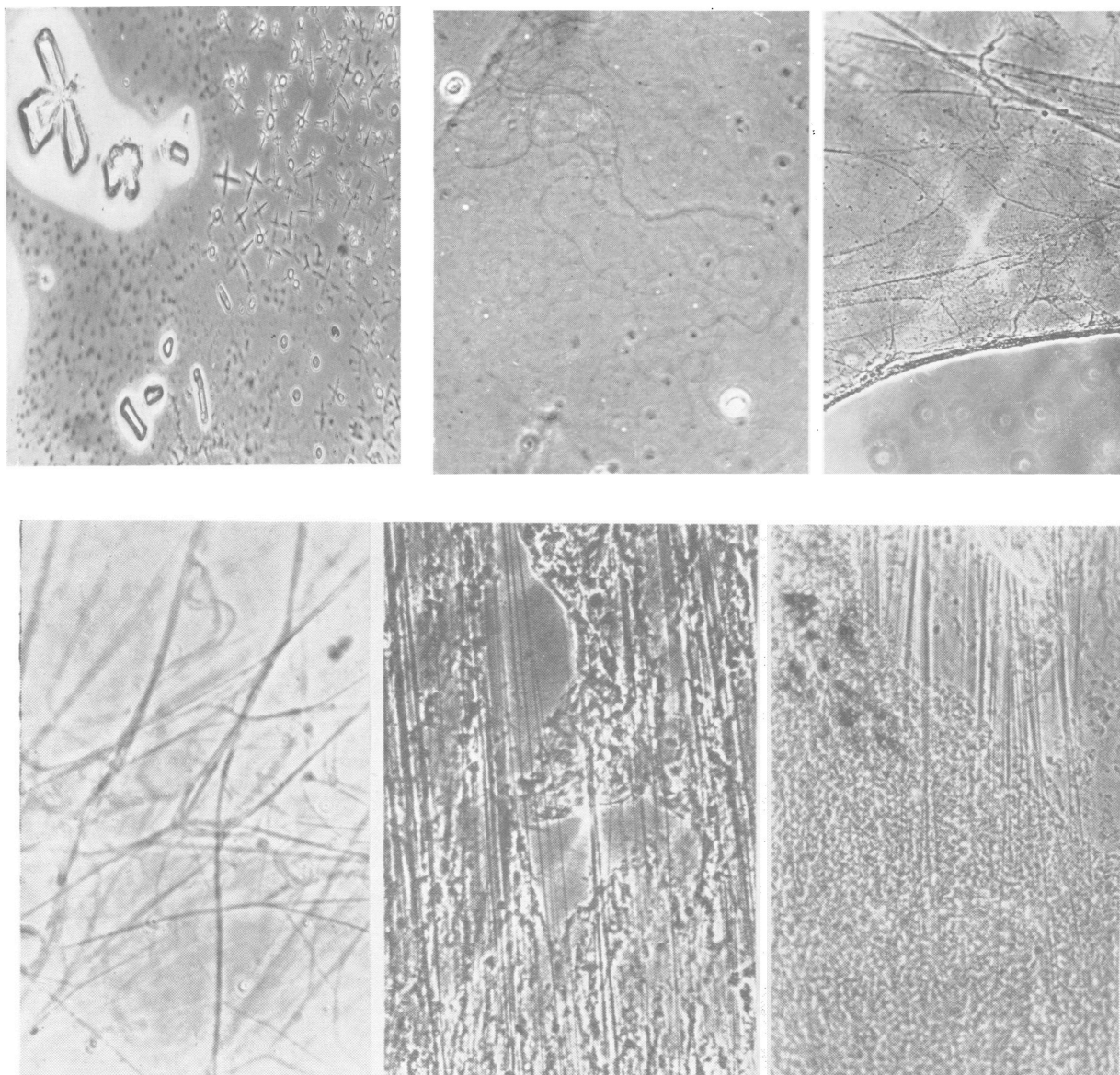


Figura 134. Estudios de Rossi con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de conejo y de hombre. Tomado de Rossi (Rossi, 1953)

Arriba izquierda: formación de cristales sin evidencia de fibras en vítreo muy fresco de conejo. (menos de 30 minutos *post mortem*) (x 320)

Arriba centro: vítreo fresco de conejo (90 minutos *post mortem*). Las fibras aparecen en el campo.(x 330)

Arriba derecha: vítreo de conejo tratado con ácido acético (x 133)

Abajo izquierda: vítreo humano no fijado (22 horas *post mortem*). Las fibras aparecen en el campo (x 800)

Abajo centro y derecha: vítreo no fijado. Fibras zonulares. (x 85)

Teng y Chi (1957) estudiaron las variaciones de los límites de la base vítrea y encontraron diferencias con la zona del ojo, la edad y posiblemente con la raza (Teng y Chi, 1957).

Derrick Vail, en 1957, ideó una técnica *post mortem* llamada preparación vítreocrystalina, en la que se aísla dicho complejo anatómico mediante disección meticulosa de la túnica vascular y la esclera, al tiempo que se retira el complejo vitreocrystaliniano mediante la tracción con el erisífacio —que hace su fijación mediante vacío en la cara anterior del cristalino—. Con ello, Vail observó las uniones entre estos dos elementos anatómicos y gracias a los lentos efectos disruptivos de la gravedad sobre el complejo en suspensión, hizo evidente el ligamento hialoideocapsular (Figura 135) (D. Vail, 1964; Derrick Vail, 1952, 1957).

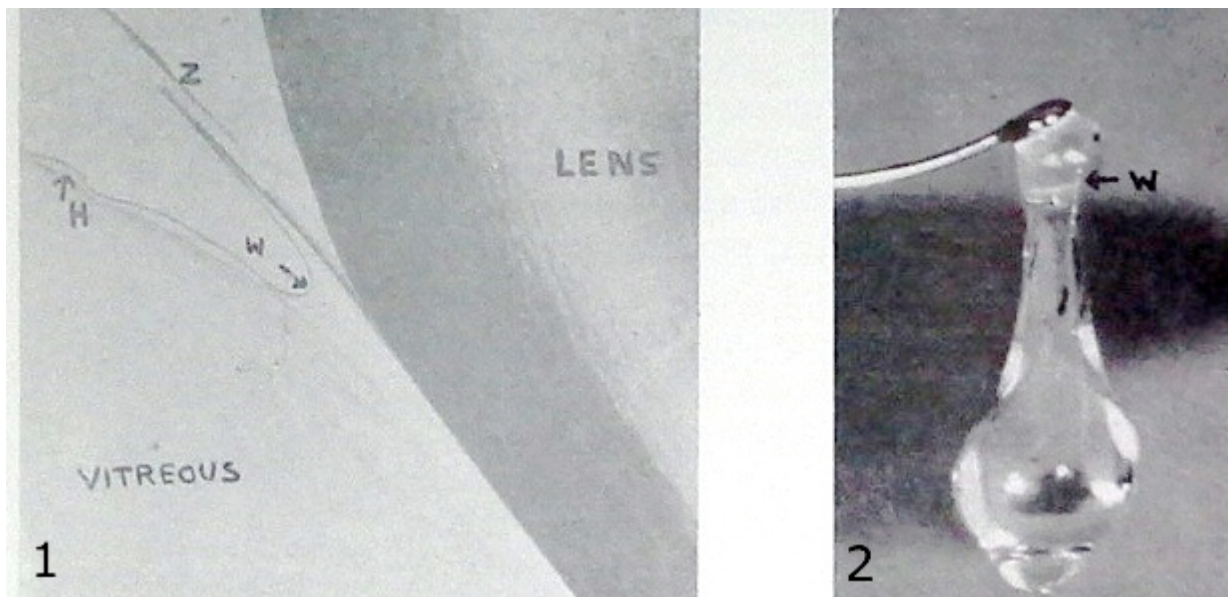


Figura 135. Demostración del ligamento de Wieger, por Derrick Vail. Tomado de Derrick Vail (Derrick Vail, 1957)
A la izquierda (1): ligamento de Wieger al microscopio óptico. w: ligamento de Wieger; z: zonula; H: hialoides.
A la derecha (2): preparación vitreocrystaliniana con erisifaco de Barraquer. w, ligamento de Wieger.

Dejean, en 1958, describió en sus estudios un engrosamiento hipertrófico de la membrana limitante interna de la retina embrionaria, asociado con la aparición de una sustancia homogénea clara que rellenaba la cavidad del vítreo (Charles Dejean y Leplat, 1958).

Dejean también observó un engrosamiento de la membrana basal del epitelio ciliar, que luego cambiaba para generar fibras zonulares; estas fibras adoptaban una dirección primero paralela al epitelio, para luego rectificarse hacia su anclaje lenticular.

Szirmai y Balazs, en 1958, así como Hamburg, en 1959, publicaron trabajos que verificaban la existencia de células en el cuerpo vítreo, concentradas a nivel periférico. Opinaron que las células del vítreo procedían o estaban en relación con: La sangre, los fibroblastos, las células retinianas, las células del tejido conectivo, y finalmente las células vasoformativas. Balazs las llamó por primera vez “hialocitos” (1959). Szirmai y Balazs incluso demostraron *in vitro*, por primera vez, la capacidad fagocítica de estas células vítreas (Hamburg, 1959; J. Szirmai y E. Balazs, 1958).

Pappas y Smelser (1958) apoyaron las ideas previas de Salzmann y Carlini, tras verificar bajo microscopio electrónico que las fibras zonulares nacían directamente de la membrana limitante que bordeaba el epitelio ciliar (Pappas y Smelser, 1958).

Meyer (1958) caracterizó la molécula del ácido hialurónico y describió su distribución dentro del cuerpo vítreo (K. Meyer, 1958).

Balazs (1959) sugirió que eran los hialocitos las células responsables de la síntesis de ácido hialurónico (E. A. Balazs, Laurent, Laurent, Deroche, y Bunney, 1959; J. A. Szirmai y E. A. Balazs, 1958).

O’Rahilly y Meyer (1960) estudiaron las fibras protoplásmicas positivas para la técnica de tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS), que puenteaban las membranas basales ectodérmicas entre la retina y el ectodermo en desarrollo. Con ello corroboraron la existencia de dichas fibras —ya observadas por primera vez por Tornatola—, y opinaron que eran secretadas por las membranas basales (O’Rahilly y Meyer, 1960).

Balazs (1960, 1961) describió y verificó los hallazgos previos sobre la organización de las fibrillas de colágeno y el ácido hialurónico en el cuerpo vítreo. Las fibrillas de

colágeno no parecían estar divididas en ramas y la distancia interfibrilar en vítreo bovino era de aproximadamente 2-3 μm . El ácido hialurónico aparecía más concentrado en el vítreo posterior y menos concentrado en el vítreo anterior. El *cortex* vítreo posterior tenía un espesor de unos 100-110 μm (E. A. Balazs y Sunblad, 1960; E. A. Balazs, Toth, Eckl, y Mitchell, 1964; E. A. Balazs, 1954).

Zimmerman y Straatsma (1960) demostraron la existencia de muy fuertes uniones fibrilares entre el *cortex* vítreo posterior y la lámina limitante interna (L. E. Zimmerman y Straatsma, 1960).

Fine y Tousimis (1961) descubrieron que en el vítreo cortical anterior (capa hialoidea anterior), las fibras de colágeno eran paralelas a la superficie del cortex. También observaron que estas fibras se anclaban firmemente a las láminas basales adyacentes (B. S. Fine y Tousimis, 1961).

Kuwabara y Cogan (1960) describieron los "cuerpos en forma de araña" en la retina periférica, que envolvían los vasos sanguíneos y que se conectaban directamente con la lamina limitante interna (Kuwabara y Cogan, 1960).

Pedler (1961) detectó una delgadez extrema de la lámina limitante interna sobre las paredes de los vasos retinianos, donde no hay procesos internos de las células de Müller (Pedler, 1961).

Hogan, en su famosa disertación de 1963, *The Vitreous, Its Structure, and Relation to the Ciliary Body And Retina. Proctor Award Lecture*, exploró esta región y otras del cuerpo vítreo fetal y del adulto, tanto con microscopía óptica como electrónica. Describió la base vítrea como una región compleja que se extendía 1.5-2 mm anterior a la *ora serrata* y 1-3 mm posterior a ésta. Con microscopía óptica y fijaciones y tinciones variadas, halló que las fibras vítreas tenían en la base vítrea la menor distancia interfibrilar, sobre todo las que nacían del borde posterior de la base vítrea. Éstas últimas eran bastante gruesas y se anclaban en la lámina basal de las células gliales retinianas, pero no entre ellas. En todo caso, las uniones eran menos fuertes que en las fibrillas anteriores —a nivel del epitelio ciliar—, ya que penetraban en las criptas y se unían con fuerza, junto con las fibras zonulares, en la membrana basal.

Concluyó, además —mediante microscopía electrónica de transmisión—, que la membrana limitante de la retina estaba formada por la membrana plasmática de las células gliales, la membrana basal de las células gliales, y finalmente el *cortex* vítreo con sus fibrillas y mucoproteínas. Por último, comentó que las células vítreas de la región de la *pars plana* no parecían tener características de macrófagos bajo microscopía electrónica (Figuras 136 a 140) (Michael J Hogan, 1963).

Wolter (1964) confirmó los hallazgos de Pedler, e incluso detectó poros de lámina limitante interna en las paredes de algunos vasos sanguíneos, donde las fibrillas vítreas se anclaban directamente. Mutlu y Leopold (1964) describieron estas fibras con el nombre de *bandas vitreoretinovasculares*, que anclan directamente el vítreo subyacente a la adventicia vascular en un patrón de envainamiento (Wolter, 1964).

Ida Mann (1964) opinaba que en incipientes estadios de desarrollo del embrión (4-5 mm de longitud), por primera vez se detectaba la separación entre el ectodermo de superficie y el ectodermo neural subyacente; en este espacio se supuso la existencia de los primeros vestigios del vítreo humano, en forma de puentes PAS-positivos y Alcian blue-positivos. Estos procesos fibrilares —que conectaban las láminas basales de los dos tejidos ectodérmicos— se podrían corresponder con las fibras de Tornatola (I. Mann, 1928).

Ida Mann (1964) también detectó una línea de demarcación (tercer mes de gestación, estadio de 65 mm) en la región anterior del globo en formación, que se extendía lateralmente desde la porción anterior de la arteria hialoidea hasta la región posterior del globo en formación; seguía en paralelo las paredes de la arteria hialoidea central, con lo que la delineaba en forma tuneliforme. Esta línea o plano de demarcación marcaba la frontera entre el vítreo primario y el secundario en desarrollo. Al regresar la arteria hialoidea se creaba, según Ida Mann, el canal de Cloquet.

Balazs (1964) observó en vítreos bovinos la mayor densidad de células en la base vítrea, la menor en el ecuador, e intermedia en el polo posterior (E. A. Balazs et al., 1964).

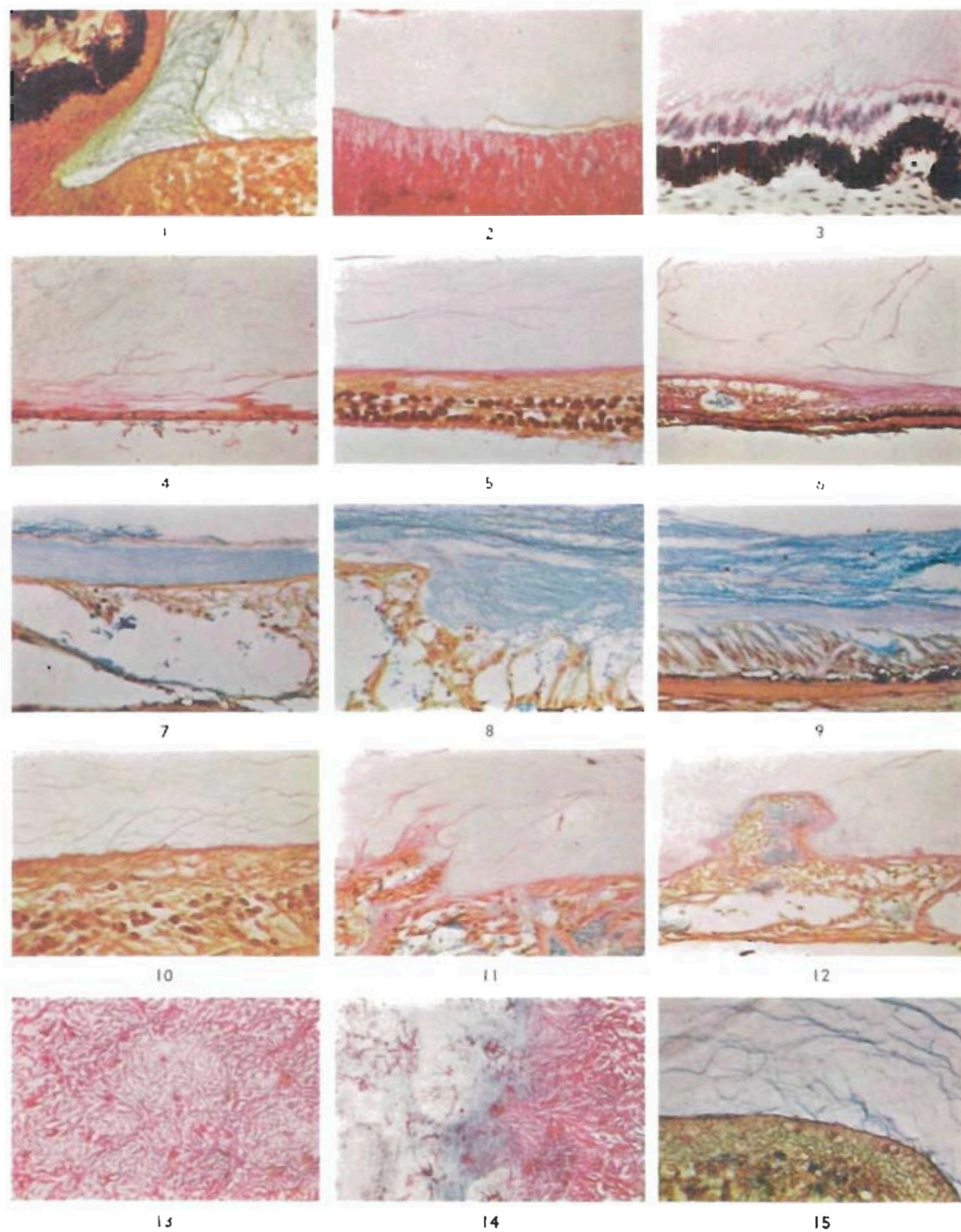


Figura 136. Estudios de Hogan del cuerpo vítreo con microscopía óptica de campo claro. Tomado de Hogan (M. J. Hogan, 1963) Para leyendas, véase la página opuesta.

Leyendas de la Figura 136. Estudios de Hogan del cuerpo vítreo con microscopía óptica de campo claro. Tomado de Hogan (M. J. Hogan, 1963)

Micrografía 1: Fibrillas vítreas y sus uniones a la retina periférica y pars plana en formación en un feto humano de tres meses y medio. (x 150).

Micrografía 2: Vítreo primario con vasos sanguíneos en un embrión humano de casi dos meses. Células de Müller formando la membrana limitante interna. Se aprecian uniones débiles al cortex vítreo. (hematoxilina y eosina. x 150)

Micrografía 3: Feto humano de 4 meses. Se pueden observar los procesos ciliares en formación y la pars plana. El vítreo está íntimamente pegado al cuerpo vítreo. (Hematoxilina y eosina. x 150)

Micrografía 4: Caso patológico.

Micrografía 5: Degeneración microcistoide de la pars plana, incidental. Se observan fibras vítreas corticales que cursan paralelas a la membrana limitante interna de la retina en su tercio periférico, cerca de la ora serrata. (Van Gieson. x 150).

Micrografía 6: Ora serrata en la base vítreo. Se pueden observar las fibrillas vítreas condensadas y paralelas a la pars plana y retina adyacentes. (x 40)

Micrografías 7 a 12: Casos patológicos.

Micrografías 13 y 14: Retina de mono. Región ecuatorial que demuestra la terminación de las células de Müller. (Fijativo de Zenker, tinción de Masson. x 15 para micrografía 13 y x150 para micrografía 14.)

Micrografía 15: Feto humano de 3 meses de edad. Fibrillas vítreas y su relación con la retina. (x 150)

Bloom y Balazs (1965) creían que las células principales del cuerpo vítreo eran remanentes de células del vítreo primario. Estudiaron los hialocitos bovinos mediante microscopía electrónica de transmisión, y los describieron como células ovaladas o fusiformes, entre 10 y 15 μm de diámetro, con núcleo lobulado, abundantes lisosomas y fagosomas; así como un complejo de Golgi, y retículos endoplásmicos rugoso y liso bien desarrollados (Gunnar D Bloom y Balazs, 1965).

Jacobson (1967) detectó las enzimas necesarias para la síntesis del ácido hialurónico en el interior de los hialocitos, con lo que reforzaba la idea de que la síntesis se realiza en estas células, como sugirió Balazs (Jacobson, 1967).

Osterlin (1968, 1969) *in vivo*, y Berman y Gombos (1969) *in vitro*, demostraron que los hialocitos sintetizaban grandes cantidades de ácido hialurónico (Berman y Gombos, 1969; Osterlin, 1969; Osterlin y Balazs, 1968; Osterlin y Jacobson, 1968).

Osterlin y Balazs (1968) confirmaron los hallazgos previos en el gradiente de concentración y la distribución de las moléculas de ácido hialurónico en el cuerpo vítreo (Osterlin y Balazs, 1968).

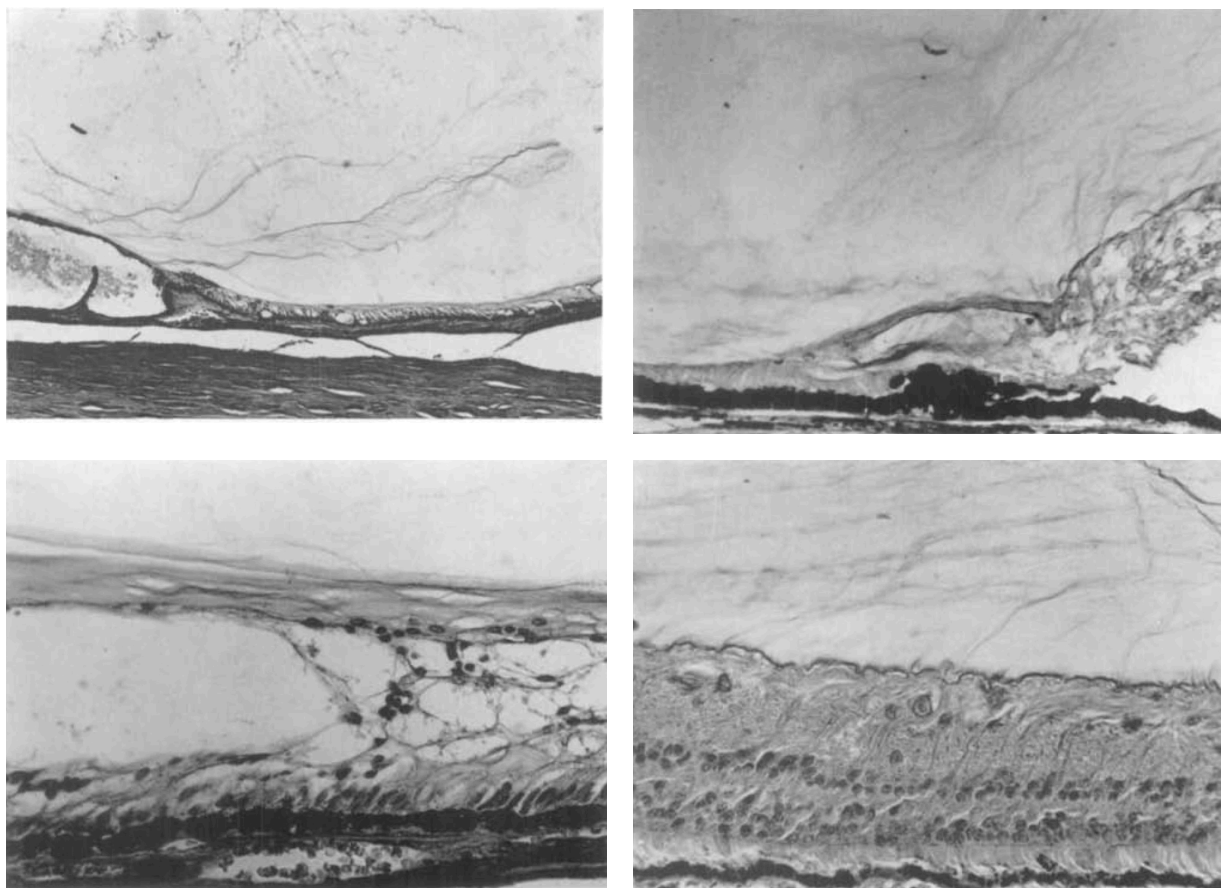


Figura 137. Estudios de Hogan del cuerpo vítreo con microscopía óptica. Tomado de Hogan (M. J. Hogan, 1963)

Arriba izquierda: Fibrillas vítreas ancladas a la región de la pars plana y ora serrata. Quiste incidental intrarretiniano probablemente lleno de mucopolisacáridos. (x 22)

Arriba derecha: Fibrillas vítreas ancladas de forma perpendicular (normal) y tangencial a la región de la pars plana y ora serrata (x 100)

Abajo izquierda: Fibrillas vítreas paralelas a la membrana limitante de la retina periférica. Degeneración cistoide incidental (x 100)

Abajo derecha: Fibrillas vítreas paralelas y perpendiculares a la membrana limitante de la retina periférica, que aquí está bien delimitada (x 100)

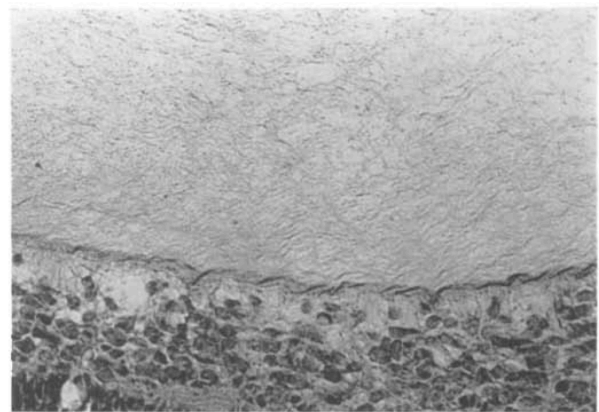
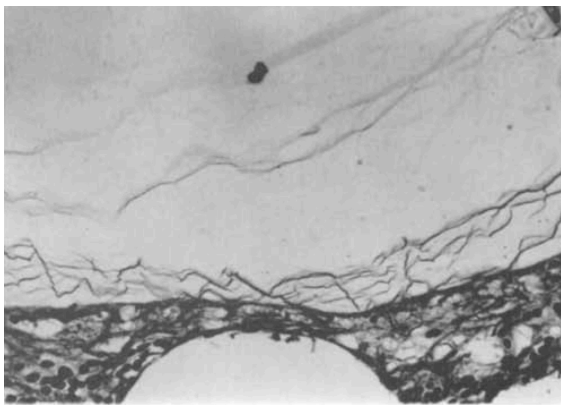
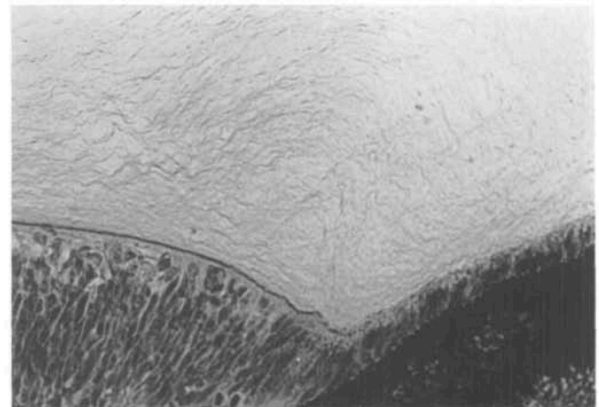


Figura 138. Estudios de Hogan en el cuerpo vítreo. Tomado de Hogan (M. J. Hogan, 1963)

Arriba izquierda: Se aprecia el cuerpo ciliar, la zonula y las fibrillas vítreas. (x 100)

Arriba derecha: Unión retinociliar en feto humano de 4 meses. La membrana limitante interna se adelgaza en la unión. Las fibrillas vítreas aparecen muy empaquetadas y paralelas a la superficie retinociliar. (x 100)

Abajo izquierda: Fibrillas vítreas en la retina posterior (x 100)

Abajo derecha: Retina ecuatorial en feto de 4 meses. Nótese el denso empaquetado de las fibrillas vítreas y su unión con la membrana limitante interna (x 100)

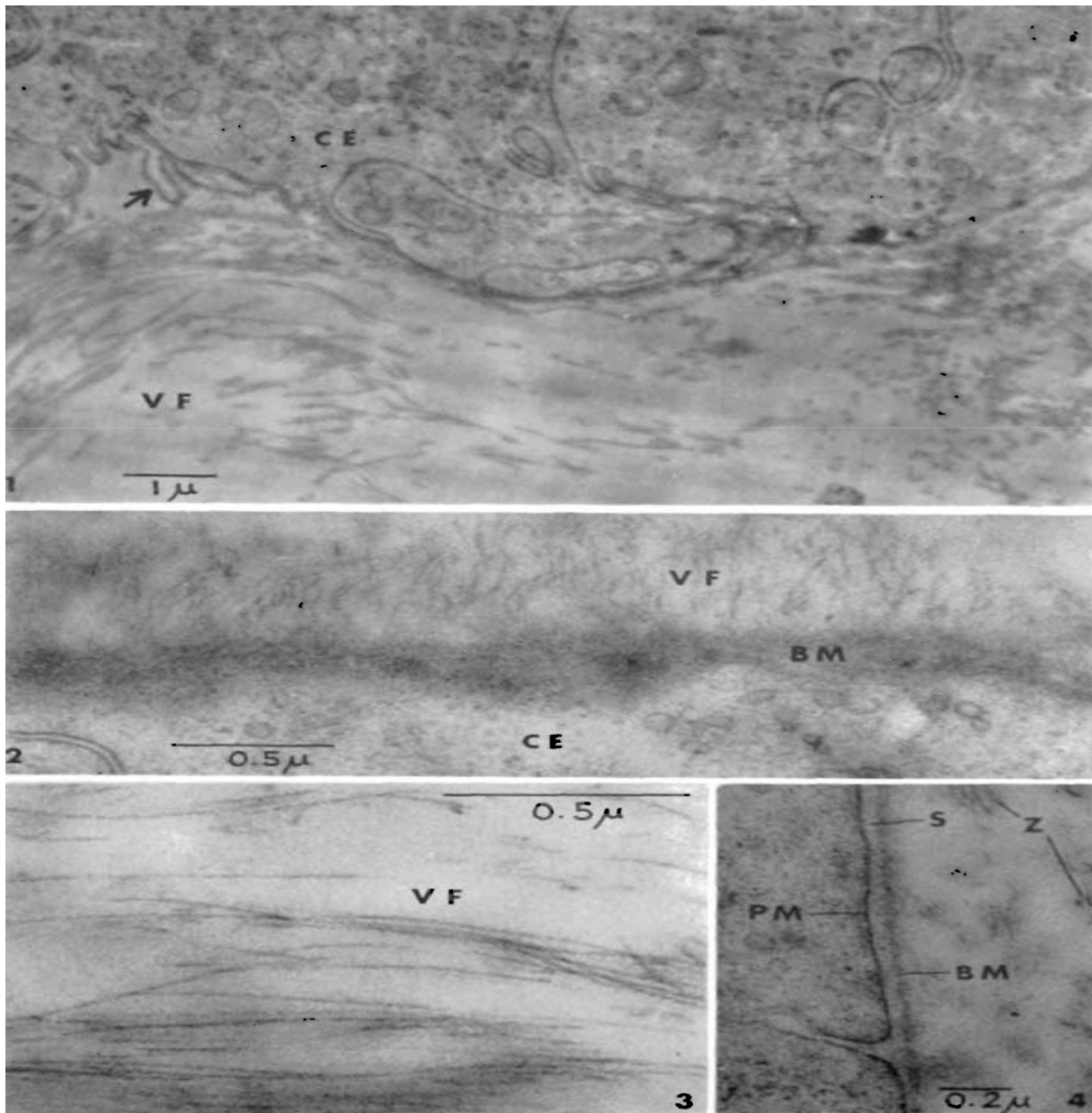


Figura 139. Estudios de Hogan en el vítreo humano mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión (panel 1 de 2) Tomado de Hogan (M. J. Hogan, 1963)

Micrografía 1: sección en la ora serrata. Se observan haces de fibrillas vítreas cortadas longitudinalmente y a su través. La flecha remarca la membrana basal del epitelio ciliar. (x 12.000)

Micrografía 2: Corte oblicuo del mismo bloque que la micrografía previa. Se ven las uniones de las fibrillas a la membrana basal, aunque aparentemente no alcanzan la membrana plasmática. (x 43.000)

Micrografía 3: Fibrillas vítreas adyacentes al epitelio ciliar. (x 43.000)

Micrografía 4: Detalle del espacio entre la membrana plasmática del epitelio ciliar y la membrana basal, donde no se aprecia ningún tipo de fibrillas, vítreas o zonulares. (x 43.000)

Glosario: b.m: Membrana basal; C.E: Epitelio ciliar; i.l.m: Membrana limitante interna; inc: Inclusión; m.c: Célula de Müller; p.m: Membrana plasmática; s.: espacio entre membrana plasmática y basal; V.C.: Célula vítrea; v.f: fibrilla vítrea; Vit: Vítreo; z.: Zonula

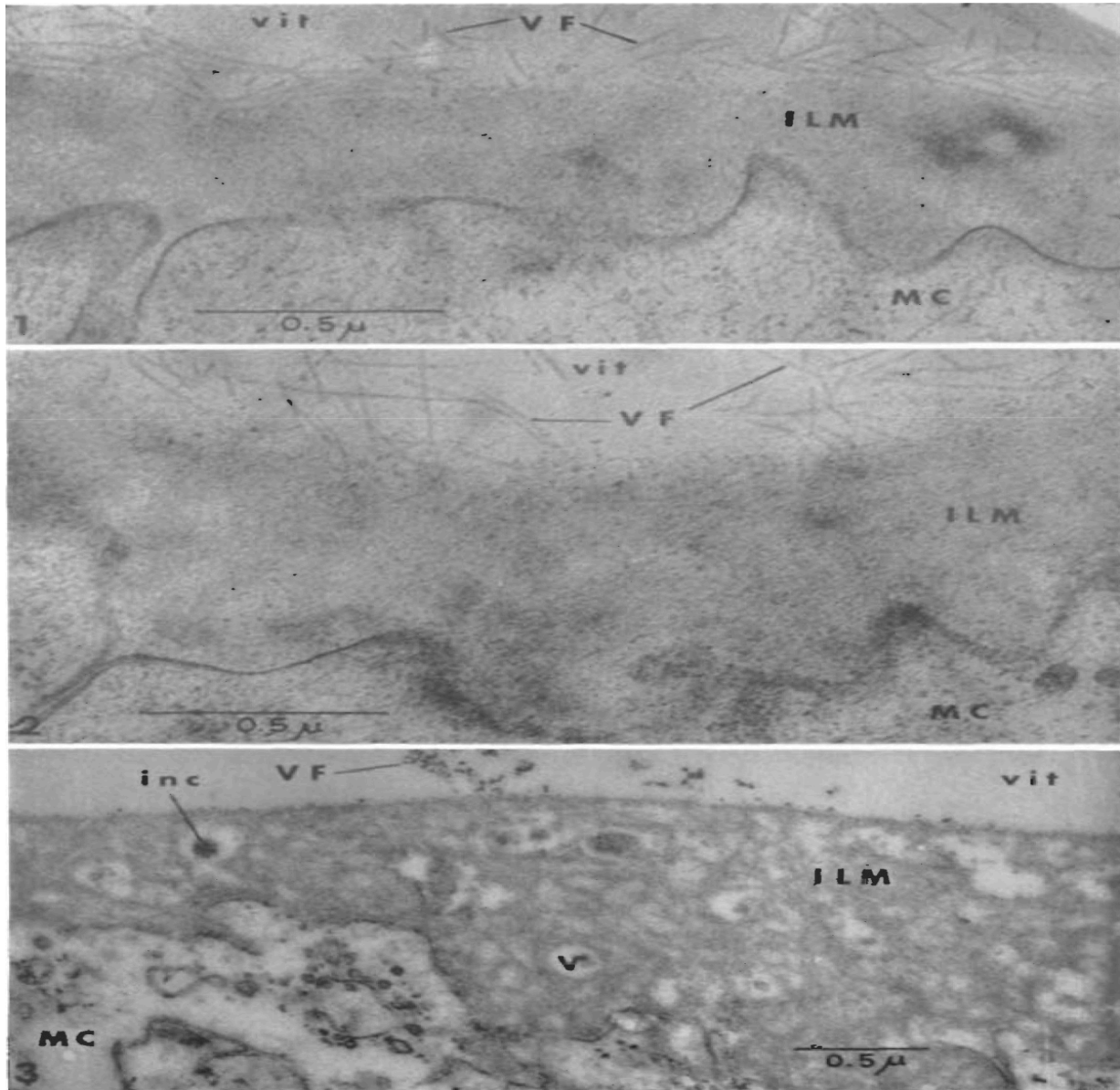


Figura 140. Estudios de Hogan en el vítreo humano mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión (panel 2 de 2) Tomado de (M. J. Hogan, 1963)

Micrografía 1: Se pueden observar fibrillas vítreas en cortes longitudinales y transversales, dirigidas a sus anclajes con la lámina limitante interna de la retina en la zona de las células de Müller. (x 65.000)

Micrografía 2: Las fibrillas vítreas pierden su identidad y no son detectables en el límite de la membrana limitante interna (x 35.000)

Micrografía 3: Corte oblicuo de la membrana limitante interna de la retina ecuatorial. Se observan vesículas e inclusiones osmiófilas en la membrana que podría ser material derivado de las fibrillas y los anclajes de éstas en la membrana basal (x 43.000)

Glosario: b.m: Membrana basal; C.E: Epitelio ciliar; i.l.m: Membrana limitante interna; inc: Inclusión; . m.c: Célula de Müller; . p.m: Membrana plasmática; s.: espacio entre membrana plasmática y basal; V.C.: Célula vítrea; v.f: fibrilla vítrea; Vit: Vítreo; z.: Zonula

Freeman (1968) reforzó la idea de Bloom y Balazs (1965) acerca del origen de las células principales del cuerpo vítreo, que consideró también como simples remanentes del vítreo primario celular (M. I. Freeman, Jacobson, Toth, y Balazs, 1968).

Duke-Elder, en el tercer volumen de su *System of Ophthalmology*, hizo desde 1963 a 1968 una extensa descripción del vítreo terciario, y dividió las fibras radiales en cinco grupos: Fibras orbiculoposterocapsulares, orbiculoanterocapsulares, cilioposterocapsulares, cilioecuatoriales, y finalmente, fibras ciliovitreas (S Duke-Elder, 1963; S. Duke-Elder, 1961).

Balazs y Bettelheim (1968) estudiaron la dispersión de haces de láser al pasar por cuerpos vítreos bovinos intactos, y demostraron su anisotropía óptica, lo que interpretaron como variaciones en la densidad y orientación de las fibras de colágeno. La mayor densidad era en la base vítrea, seguida del *cortex* vítreo posterior, el *cortex* vítreo anterior y el vítreo medular.

Teng (1969) observó *in vivo* la capacidad fagocítica de los hialocitos (Teng, 1969).

Gloor (1969) midió en vítreos de conejo la densidad de células vítreas; era máxima en la base vítrea y mínima en el ecuador, con lo que confirmaba los hallazgos de Balazs (B. P. Gloor, 1969a, 1969b).

Rohen y Rentsch (1969) describieron dos tipos funcionales de fibras zonulares, las fibras tensiles y las de sostén. A pesar de estas divisiones, la *zonula* comenzaba a verse por entonces como una red o unidad. Según ellos, las fibras zonulares estaban recubiertas por mucopolisacáridos, que también rellenaban los espacios interfibrilares (Rohen y Rentsch, 1969).

Vrabec, en 1970, confirmaba las ideas de Rohen y Rentsch y describía la *zonula* como una hoja o lámina. Abundando en ello, Hogan, Alvarado y Weddell, en su excelente libro *Histology of the Human Eye* (1971), opinaban que no se puede individualizar cada fibra, a causa de la indeterminación de su origen e inserción. Hogan ya había iniciado sus profundos estudios de la base vítrea que publicó en 1963 — *Proctor Award Lecture*—, para luego ampliar sus estudios al globo ocular entero,

publicados en la citada obra de 1971 (M. J. Hogan, 1963; Michael John Hogan et al., 1971; Vrabec, 1970).

Yamada (1969), Anderson (1970) y Foos (1972) investigaron la lámina limitante interna, y observaron que la capa junto a las células de Müller es una *lamina rara* —de unos 0.05 μm de espesor—, que no cambia su grosor con las especies o la edad. La *lamina densa* era más fina en la fovea (0.01 μm , es decir, 10 nm) y el disco óptico (0.07 μm , esto es, 70 nm), y enormemente gruesa justo en el resto del polo posterior (0.5-3.0 μm , es decir, 500-3000 nm), en donde superaba incluso la de la base vítrea (Anderson, 1970; Robert Y Foos, 1972; Yamada, 1969).

Según los estudios de Anderson (1970), Roth y Foos (1972), la cara vítrea de la limitante interna es usualmente lisa, mientras que la cara retiniana presenta irregularidades o pliegues que se interdigitan con los de las células gliales retinianas adyacentes. Este hecho se observó como un fenómeno más marcado en el polo posterior que en el resto de la retina.

Francois (1970), y Hogan (1971), calcularon el período de estriación del colágeno del vítreo, en torno a 12-25 nm, que también correspondía al diámetro de las fibrillas (Francois et al., 1970; Francois, Victoria-Troncoso, y Estupinan Fazio, 1971; Michael John Hogan et al., 1971).

Hogan (1971) estudió el *cortex* vítreo posterior y observó una región anular de mayor concentración de fibras vitreocorticales, con mayor adherencia en el *área central de la retina*, y estimó su diámetro en 4 mm. Describía que los hialocitos en el *cortex* posterior son aplanados y fusiformes, mientras que los del *cortex* anterior son más grandes, ovalados y a veces estrellados. Habla también de la *membrana limitante interna* de la retina como la formada por las membranas basales unidas de las células de Müller. La “membrana limitante del vítreo”, la define Hogan como el *cortex* vítreo, una estructura de fibrillas de colágeno densamente empacadas. Entre las dos opinaba que hay una zona de matriz extracelular donde se mezclan elementos *límite* de la retina y del vítreo (Michael John Hogan et al., 1971).

Segun Hogan, Salzmán se dispuso en 1912 en un punto intermedio en la guerra entre los dos grupos beligerantes sobre la existencia o no de la membrana limitante interna de la retina. Algunos opinaban que no existía, y sólo la membrana hialoidea hacía de frontera. Otros afirmaban la existencia de la membrana limitante interna de la retina solamente. Salzmán dijo entonces, según cita Hogan,

“In any case, one must say that this membrane has just as much relation to the vitreous as it has to the retina, and that it looks like the inner glass membrane of the retina in one preparation and like the outer border membrane of the vitreous in another”

Es decir, que “En cualquier caso, hay que decir que esta membrana tiene tanta relación con el vítreo como con la retina, y es como la membrana de cristal interna de la retina en una preparación, y como la membrana limitante exterior del vítreo en otra”.

Gartner (1971, 1972, 1975) observó células similares a fibroblastos que se concentraban en la región preoral, y células similares a macrófagos en la retrooral de la base del vítreo. También detectó en la base vítrea fragmentos de células lisadas y de lámina basal, procedentes probablemente de la conversión, en época embrionaria, del vítreo primario celular en vítreo secundario acelular. Respecto al anclaje fibrilar en la base vítrea, Gartner demuestra por entonces, que las fibras más anteriores se anclan interdigitándose y mezclándose con el complejo reticular asociado a la membrana basal del epitelio ciliar no pigmentario, complejo que rellena los espacios entre las *plicas* ciliares (Gärtner, 1971; Gartner, 1966, 1975).

Schnitzler, Süveges y Racz, en 1972, estudiaron el ligamento de Wieger y describen que su superficie anular de implantación parece reducirse con la edad, y llega a debilitarse hasta desaparecer en muchos casos (Schnitzler, Rácz, y Süveges, 1972).

Larsen (1971) hizo un estudio sobre la longitud del cuerpo vítreo humano al nacimiento. Concluye que alcanza una media de 10.5 mm en el sexo masculino y 10.2 mm en el femenino. Con 13 años, la longitud axial del vítreo alcanza los 16.1 mm en el varón y 15.6 mm en la mujer (Larsen, 1971).

Daicker (1972, 1977) refuerza la idea de la existencia de las fibras ciliovítreas. También estudia el resto de fibras zonulares y divide las fibras circunferenciales en cintas lenticular, zonular anterior y posterior. La cinta lenticular se localiza en el borde circular de la línea de inserción de las fibras radiales, fibras que alcanzan la cápsula posterior del cristalino. De aquí parte el tracto hialoideo que describe Eisner, inserto en la lámina hialoidea anterior. La cinta zonular anterior descansa sobre la cabeza de los procesos ciliares, con lo que conecta la lámina hialoidea anterior con dichos procesos; además es el punto de inserción de donde parte el tracto coronario descrito por Eisner. Finalmente, la cinta zonular posterior es una estructura preoral que se localiza unos 2 mm por delante de la *ora serrata*, y donde se inserta el tracto mediano de Eisner (Daicker, 1972; Eisner y Daicker, 1977).

Foos (1972) apoya las ideas de Zimmerman y Straatsma, y opina que las uniones fuertes vitreoretinianas, que denomina "placas de fijación", se dan entre las células de Müller y la lámina limitante interna. Se observan sobre todo en la base vítrea, el ecuador y la fovea, pero no en otras partes del polo posterior. En estas placas, Foos detectó fibrillas vítreas más densas de lo normal, que atravesaban la lámina rara de 40 nm de espesor, conformando la adhesión a las placas de fijación (Robert Y Foos, 1972).

Foos y Roth (1972, 1973) demostraron en el área de Martegiani la existencia de una interfaz vitreoretiniana muy fina a nivel ultraestructural, que incluía de fuera adentro: Cuerpos y procesos astrocitarios, una membrana basal fina y fibrillas vítreas. En algunos puntos la interfaz se hacía discontinua, y se podía descubrir una capa de células gliales en la superficie vítrea de la membrana limitante interna. Estas soluciones de continuidad no está claro si se relacionan con el envejecimiento, o con artefactos de procesamiento (R. Y. Foos, 1973, 1977; R. Y. Foos y Roth, 1973; Robert Y Foos, 1972).

La microscopía de fluorescencia comenzaba a ser usada a principios de 1970, aunque Köhler ya había desarrollado sus principios en 1904 (Croft, 2006).

Pajor, en 1972, mediante el uso de microscopio electrónico de transmisión y el uso de la técnica de criofractura mediante nitrógeno líquido —desarrollada por Russell Steere en los *años cincuenta*—, demostró, en vítreos de conejo, una distancia

interfibrilar de 1.2-3.5 μm , muy cercanos a resultados de otros investigadores. También hizo estudios en 1977 en humanos (Pajor, 1972, 1976).

Hultsch y Balazs (1973) confirmaron *in vitro* la idea previa de que los hialocitos sintetizan el ácido hialurónico (Hultsch y Balazs, 1973).

Hogan, entre 1974 y 1976, demuestra monocitos atravesando las paredes de los vasos hialoideos (diapédesis) en el desarrollo del vítreo (M. J. Hogan, 1975; Michael J Hogan, 1976).

En 1975, Hoffman y Gross mejoran el microscopio de contraste de fases mediante la técnica de modulación de contraste (*modulation contrast enhancement*) (Hoffman y Gross, 1975).

Gloor y Daicker (1975) opinan que las fibras de la base vítrea se insertan en huecos entre la neuroglía de la retina periférica, de manera similar a la del Velcro; todo ello podría explicar la fortaleza de la adhesión vitreorretiniana en la base vítrea (BP Gloor y Daicker, 1974).

En 1975, Davanger estudia el aparato suspensorio del cristalino, y describe el ligamento de Wieger mediante microscopía electrónica de barrido (Davanger y Pedersen, 1978)

Fledelius (1976) mide ultrasónicamente los cuerpos vítreos, y demuestra en personas emetrópicas una elongación de 0.35 mm entre los 10 y los 18 años de edad (Fledelius, 1982).

Francois (1976) demuestra *in vitro* la capacidad fagocítica de los hialocitos y confirma los hallazgos previos de Szirmai y Balazs (Francois, Victoria-Troncoso, y Maudgal, 1976).

Smith (1976) y Mark (1977) opinan que el vítreo secundario es una matriz extracelular esencialmente formada por colágeno II (G. N. Smith, Jr. y Newsome, 1978).

En 1978, Comper y Laurent confirman los hallazgos previos de Meyer, Palmer y Balazs, sobre la existencia y la configuración del ácido hialurónico dentro del cuerpo vítreo (Comper y Laurent, 1978).

Gloor (1973, 1978) opina que los hialocitos son derivados de monocitos circulantes que atraviesan las paredes vasculares, migran lentamente por el vítreo durante 1 semana, y son reemplazados continuamente por nuevos monocitos (B. P. Gloor, 1973a, 1978).

Newsome (1976) fue el primero en demostrar la capacidad de los hialocitos de sintetizar colágeno (Newsome, Linsenmayer, y Trelstad, 1976; G. N. Smith, Jr. y Newsome, 1978).

Schwarz (1976) demuestra, con el microscopio electrónico, agregados de precipitados de moléculas de ácido hialurónico de un diámetro de 8 nm en el espacio interfibrilar, mediante la tinción con rutenio rojo (P. D. W. Schwarz, 1976).

Reeser y Aaberg (1979) añaden una visión tridimensional a la base vítrea de Salzmann, ya que incluyen en su concepto varios milímetros de cuerpo vítreo subyacente. Opinan que es el *cortex* el centro metabólico del cuerpo vítreo por contener una mayor concentración de hialocitos (Reeser y Aaberg, 1979).

Theopold y Faulborn (1979) describen el *cortex* vítreo posterior como una estructura formada por fibras de colágeno densamente empacadas (H Theopold y Faulborn, 1979; H. Theopold y Faulborn, 1980).

Balazs (1975, 1980) estudia la arteria hialoidea y la considera una arteriola compuesta de las siguientes subestructuras o capas: Capa de células endoteliales con uniones fuertes (*tight junctions*); capa media muscular con fibras musculares lisas, rodeadas de una lámina basal multicapa; finalmente, adventicia que contiene fibroblastos y fagocitos mononucleares. Estos fibroblastos sintetizan colágeno molecularmente similar al encontrado en el vítreo adulto. Esta población celular adventicial se considera por muchas autoridades el vítreo primario, y Balazs apoya esta idea. Como corolario, Balazs opina que el vítreo primario puede considerarse una extensión de la adventicia de la arteria hialoidea (E. A. Balazs, 1975; E. A. Balazs et al., 1980; G. D. Bloom, Balazs, y Ozanics, 1980).

Balazs (1975, 1980) también estudia la regresión hialoidea. Parece ser que, en el estadio de 240 mm (séptimo mes de gestación), el flujo cesa y se deterioran las células

endoteliales, la muscular y la adventicia de los vasos hialoideos. El lumen termina por ocluirse con procesos endoteliales y macrófagos. Luego, fagocitos mononucleares eliminan los elementos necrosados.

Balazs (1980) realiza también un estudio profundo sobre el desarrollo de los hialocitos del cuerpo vítreo del pollo. Así, según sus investigaciones, los hialocitos aparecen en el embrión de pollo en el día 6 y migran desde la adventicia de la arteria hialoidea hasta el *cortex* vítreo prerretinal, donde pueden detectarse ya en el día 11. En este momento se detectan también granulos PAS-positivos dentro de los hialocitos, y el inicio de la producción de glucosaminoglucanos por los hialocitos —antes originados por la retina en formación—. Entre el día 12 y el 21 se incrementa el número total de hialocitos y la producción de ácido hialurónico y hexosamina. Tras el nacimiento no hay nueva migración celular hacia el vítreo, y la población celular es estable, sin prácticamente figuras de mitosis. Con el crecimiento del ojo, la densidad celular vítrea cae (E. A. Balazs, 1975; E. A. Balazs et al., 1980; G. D. Bloom et al., 1980).

Balazs (1980) también hizo un estudio del origen embrionario de las células vítreas de otros animales, incluso del hombre. La conclusión es que los hialocitos proceden al principio de monocitos derivados de la células mesenquimales de los bordes de la copa óptica y la fisura embrionaria, para luego proceder de monocitos de la sangre de la *vasa hyaloidea propria*. Estos monocitos comienzan a emigrar lentamente en el humano a las 12 semanas (estadio de 70 mm) y aparecen como hialocitos completamente desarrollados en el *cortex* vítreo humano en el quinto mes de gestación.

Balazs (1980) describe fibroblastos en el *cortex* vítreo, la base vítrea y también sobre la cabeza del disco óptico, alrededor de la pequeña apertura por la que entran el mesénquima y los vasos hialoideos a la cavidad vítrea. Los fibroblastos no presentan los gránulos propios de los hialocitos y no emigran, aunque sí generan colágeno. También demostró que la población de fibroblastos junto a la *pars plana*, disminuye con la edad (E. A. Balazs, 1975; E. A. Balazs et al., 1980; G. D. Bloom et al., 1980).

Snowden y Swann (1980) detectan, en vítreo bovino fresco y sin fijar, un patrón en banda de las fibrillas de colágeno mayor del usual, con una periodicidad de las estriaciones cruzadas de 62 nm (Snowden y Swann, 1980).

En 1980, Zimmerman estudia *in vivo* mediante biomicroscopía, el grado de dispersión de la luz en el cuerpo vítreo, con lo que pueden obtenerse datos indirectos sobre el índice de viscoelasticidad presente (R. L. Zimmerman, 1980).

Gerd Binnig y Heinrich Rohrer inventan en 1981 el *scanning tunneling microscope*, el microscopio electrónico de efecto túnel, que ofrece imágenes tridimensionales de los especímenes a gran resolución, incluso atómica. Con estos instrumentos de microscopía electrónica, se ha estudiado la ultraestructura del vítreo humano a fondo (Gerd Binnig y Rohrer, 1981; Croft, 2006).

B.W. Streeten (1981) estudia mediante técnicas inmunohistoquímicas las fibras zonulares —que por otro lado son de un espesor similar a las fibrillas de la base vítrea—, y demostró que posiblemente sean microfibrillas de tejido elástico y no colágeno. Streeten confirma así las ideas previas sobre la composición de la *zonula*, y también verifica las observaciones previas de que la *zonula* es como una lámina y que no se puede individualizar cada fibra. Apoya a Daicker en sus conclusiones sobre la *zonula* (BW Streeten, 1982).

B.A. Streeten (1982), da cifras inferiores que Snowden y Swann con relación al período de estriación de las fibrillas de colágeno vítreo. Lo calculó en torno a 12-25 nm, que coincide con mediciones de algunos investigadores. También opina que las moléculas de ácido hialurónico cubren las fibras de colágeno, y observó que sus remanentes se pueden observar tras tinciones rutinarias para microscopía electrónica de transmisión. Confirma el espesor del *cortex* vítreo posterior, con un grosor en torno a 100 μm , según sus mediciones. Afirma que no hay *cortex* vítreo posterior sobre el disco óptico y que es muy fino sobre la mácula. Finalmente, apoya los hallazgos microscópicos de Balazs en los hialocitos que estudia (BA Streeten y Wilson, 1982).

Eisner (1982) niega que el vítreo primario tenga remanentes en el ojo adulto sano, a diferencia de Pau. Además, se suma a la opinión de Szent-Györgyi (1917), que cree

que el vítreo primario desaparece de la misma manera que la arteria hialoidea. Ambos opinan que el canal de Cloquet realmente no existe como tal, sino que lo conforma vítreo secundario y que representa una región elongada en el ojo, de densidad tisular extremadamente baja. (Eisner, 1982)

Balazs (1982) opina que el gradiente de concentración de la molécula de ácido hialurónico puede explicarse por su producción por hialocitos corticales posteriores y su incapacidad para atravesar la membrana limitante interna. Esto fuerza a emigrar a la molécula a través del *annulus perilenticular* del *cortex* vítreo anterior —libre de lámina basal—, para alcanzar la cámara posterior. También describe que las moléculas de ácido hialurónico rellenan parcialmente los espacios interfibrilares y parecen estabilizar así el cuerpo vítreo y favorecer su transparencia (E. A. Balazs y Armand, 1982).

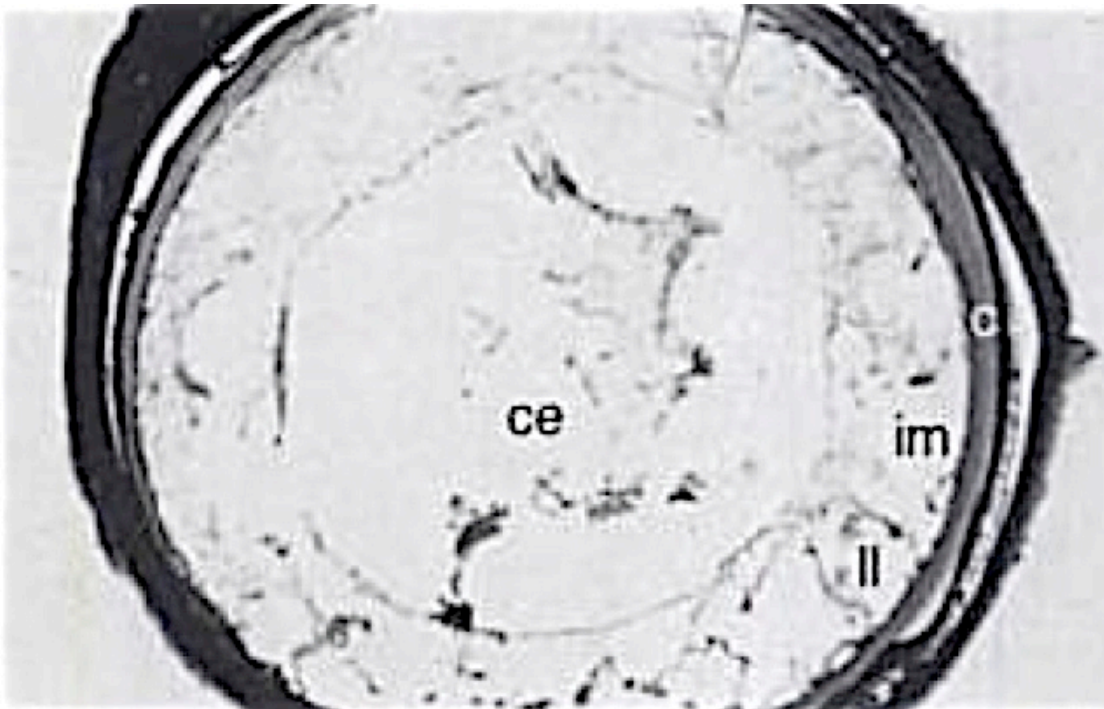


Figura 141. Ojo de un hombre de 63 años embebido en celoidina, en sección frontal, estudiado por Faulborn: Se aprecia el cortex (c) vítreo y numerosas densidades lamelares radiales (ll) en el vítreo intermedio (im). El vítreo central (ce) demuestra pobreza de elementos tisulares. Tomado de Faulborn (J Faulborn, 1982)

Faulborn y Bowald (1982) describen un denso empaquetamiento de las fibrillas vítreas del *cortex* anterior, con dispersión fibrilar en el vítreo subyacente, dando la imagen de lamelas (Figuras 141 y 142) (J Faulborn, 1982; J. Faulborn, 1982; Faulborn y Bowald, 1983c).

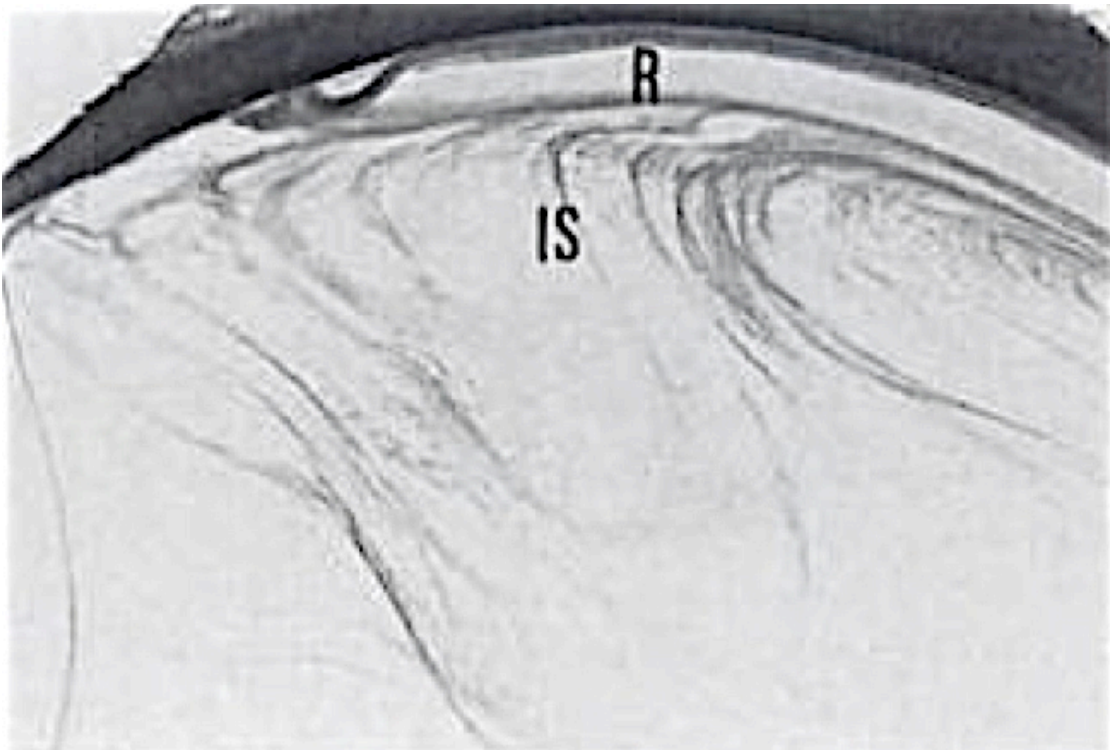


Figura 142. Ojo de un humano de 17 años embebido en celoidina, en sección sagital, estudiado por Faulborn: Se aprecia el cortex (R) vítreo y numerosas densidades lamelares en el vítreo intermedio (IS) que se originan de la base vítrea y vuelven a ella. Tomado de Faulborn (J Faulborn, 1982)

Balazs (1984) opina que los primeros vestigios fibrilares embrionarios del cuerpo vítreo, al ser *Alcian blue*-positivos, podrían ser glucosaminoglucanos o glucoproteínas interfibrilares. También solo detecta trazas de ácido hialurónico en el vítreo secundario (E. Balazs y Dendlinger, 1984; J Sebag y Balazs, 1984).

Jacobson (1984) ha demostrado actividad enzimática específica en hialocitos vítreos de ternero en relación con la síntesis de glucoproteínas vítreas (Jacobson, 1984).

Ayad y Weiss (1984) demostró la presencia de moléculas de colágeno específicas y adyacentes a los hialocitos (Ayad y Weiss, 1984).

Spencer (1985) confirma que los procesos fibrilares de Tornatola, ya observados por Ida Mann, alcanzan las células de Müller, y debido a su positividad para el PAS, podrían ser colágeno (Spencer, 1985).

Desde luego, la predominancia de agua en la composición del vítreo, hace que las mejores técnicas sean las que eviten la deshidratación, en la medida de lo posible. Es por ello que Faulborn ha introducido recientemente (estudios entre 1982 y 1985) una técnica de fijación tisular muy lenta y laboriosa, que tarda en deshidratar el espécimen varios meses, con lo que se disminuye enormemente su distorsión. Faulborn usó esta técnica novedosa en la que los cuerpos vítreos son embebidos en celoidina, y tras realizar cortes sagitales, confirmó la presencia de lamelas que se originaban en la lámina hialoidea anterior, la base vítrea y el ecuador. En secciones frontales confirmó los hallazgos de Szent-Györgyi. También confirmó, en cortes preecuatoriales, la existencia de "sacos y espacios" similares a los descritos por Busacca. Finalmente, en ojos con daño por diabetes mellitus, describe claramente fibrillas vítreas unidas a complejos neovasculares del polo posterior (Figura 143) (J Faulborn, 1982; Faulborn y Bowald, 1983a, 1983b, 1983c, 1985).

Rhodes (1985) estudió el vítreo en ratones y encontró que el vítreo cortical anterior tenía un espesor de entre 800 y 2000 nm. Observó fibrillas que se perdían en el vítreo subyacente y también fibrillas que se proyectaban hacia la cámara posterior (Rhodes, 1985).

Gartner (1986) ha observado que el diámetro de las fibrillas de la base vítrea en humanos oscila entre 10.8 y 12.4 nm, con un período de estriación de 50-54 nm. (Gartner, 1986).

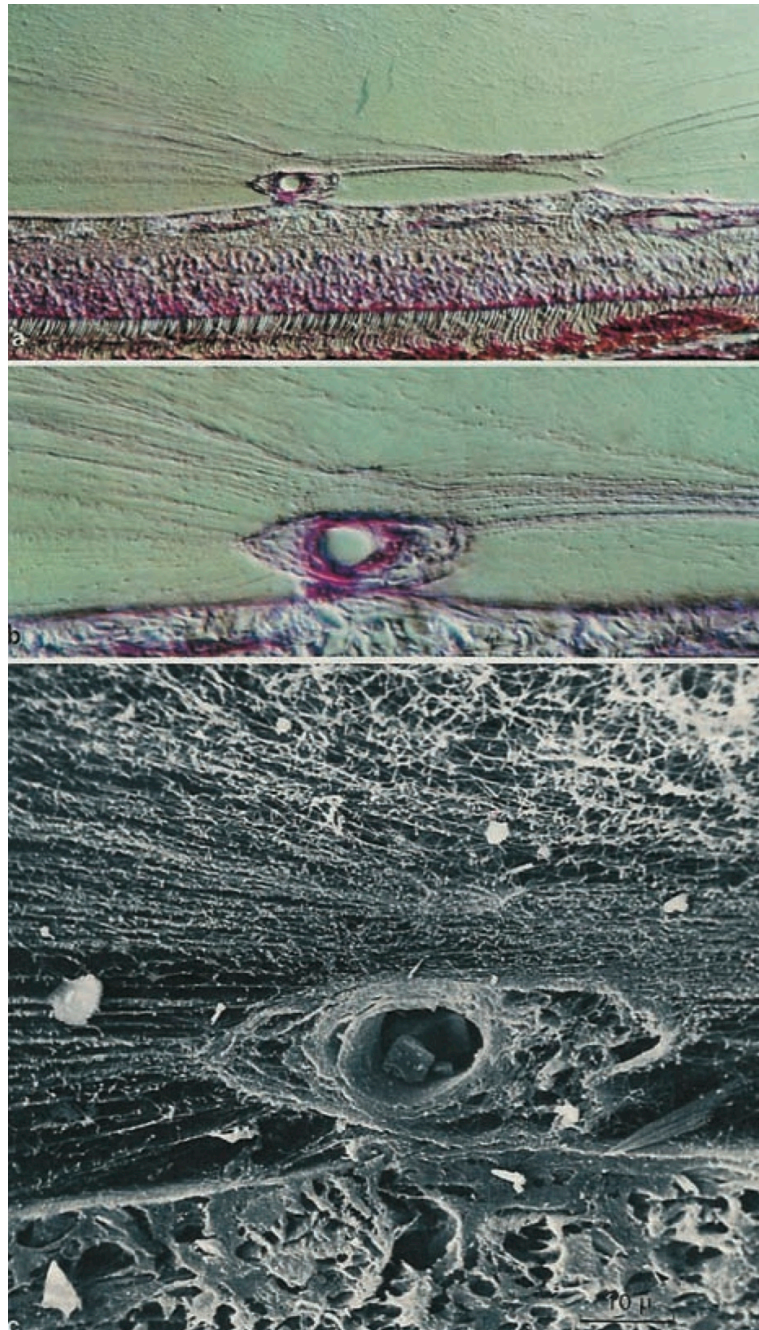


Figura 143. La neovascularización de la interfase vitreorretiniana humana en la retinopatía diabética proliferativa demuestra la existencia e inserción de fibras vítreas en los complejos neovasculares. Tomado de Faulborn (Faulborn & Bowald, 1985)

En 1986, Kishi, Demaria y Shimizu demostraron, mediante microscopía electrónica de barrido, la existencia de una capa fina de *cortex* vítreo sobre la retina premacular, en ojos con desprendimiento de vítreo posterior. La reconocieron como la pared posterior de la bolsa vítrea precortical posterior, que más tarde definirían con mayor precisión mediante tinciones y observación con lámpara de hendidura (*vid. supra*) (Kishi, Demaria, y Shimizu, 1986; Kishi et al., 1985; Kishi y Shimizu, 1990).

Jerdan (1986), empleando técnicas de microscopía de inmunofluorescencia, demostró en la lámina limitante interna humana la existencia de laminina, fibronectina, proteoglicano, colágeno I y posiblemente colágeno IV (Campochiaro, Jerdan, Glaser, Cardin, y Michels, 1985; Jerdan, Kao, y Glaser, 1986).

Kefalides (1988) demuestra la existencia de colágeno tipo IV asociado a glicoproteínas, en la lámina basal del vítreo (Kefalides y Alper, 1988).

Heegaard (1988) estudia a fondo la región vítrea epipapilar en monos, mediante microscopio electrónico de transmisión, microscopio electrónico de barrido de las criofracturas, e inmunohistoquímica. Según sus mediciones, el espesor de la membrana de Elschnig alcanza 50 nm en su punto más grueso y 20 nm en el más fino. Esta membrana la localizó justo sobre la zona central de la copa de la cabeza del nervio óptico, y opinó que era la lámina basal de la astroglia de la cabeza del fascículo óptico. El punto donde se adelgaza hasta 20 nm, corresponde con el llamado menisco central de Kuhnt, y está formado por glucosaminoglucanos y libre de colágeno (Figura 144) (S Heegaard et al., 1988).

En 1989 se desarrolla el primer microscopio de fuerza atómica, invención hecha unos años antes por Gerd Binnig (1986), que también inventó el microscopio de efecto túnel (1981). El microscopio de fuerza atómica es un instrumento mecano-óptico capaz de detectar fuerzas del orden de nanonewtons. Rastrea topográficamente la muestra mediante una punta afilada acoplada a una palanca microscópica flexible. Sus deflexiones se registran mediante un láser diodo que apunta a la palanca y su reflejo cambiante es captado por un fotodiodo. El espécimen descansa sobre una base piezoeléctrica. Con ello se reconstruye una imagen de la superficie rastreada, se puede

medir el espesor de la muestra y su resistencia. Puede usarse en muestras frescas y sin fijar (G Binnig, Gerber, Stoll, Albrecht, y Quate, 1987; Gerd Binnig y Rohrer, 1981).

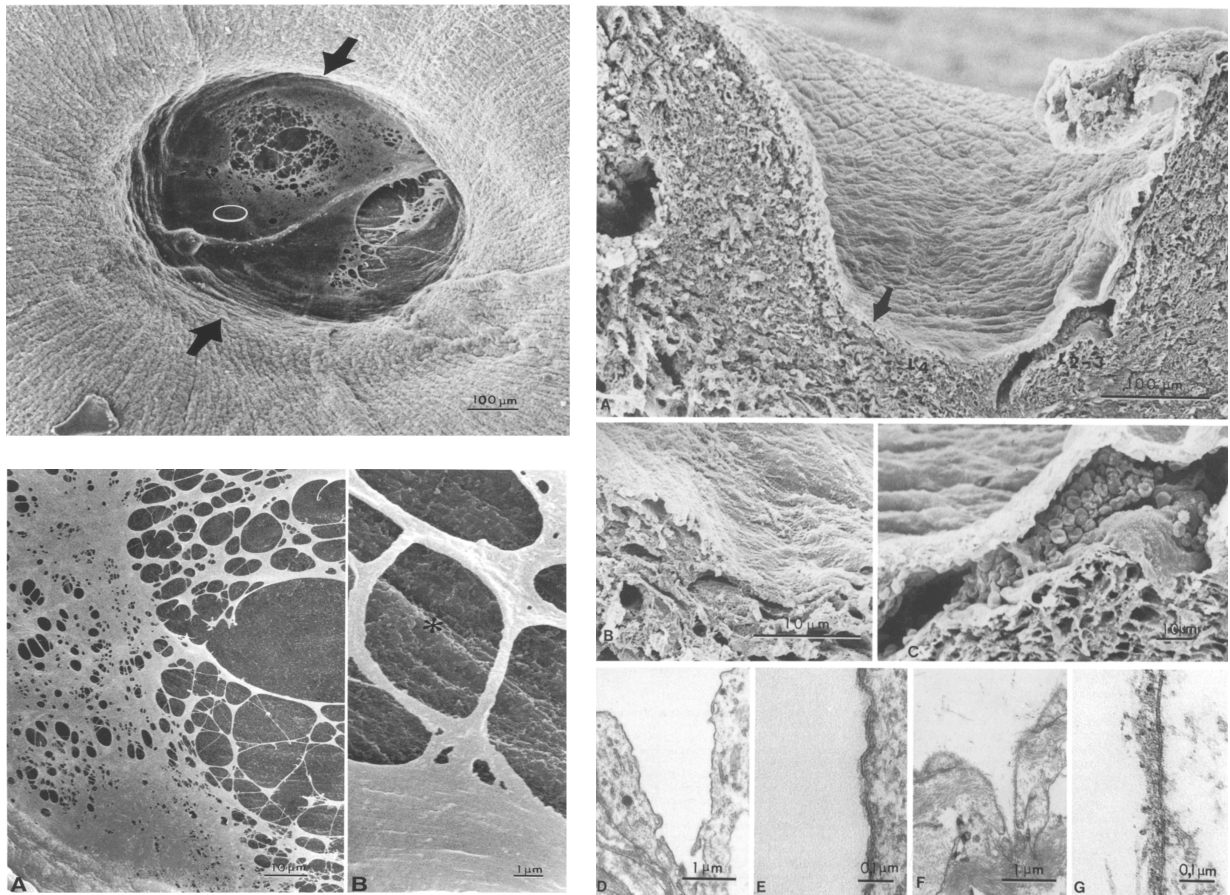


Figura 144. Microscopía electrónica del disco óptico del mono. Tomado de Heegaard (S Heegaard et al., 1988)

Izquierda arriba: El disco óptico está delimitado por dos flechas negras. El anillo blanco está dibujado sobre la membrana limitante interna de Elschnig. (Microscopía de barrido, x 162)

Izquierda abajo (A y B): La membrana de Elschnig vista en detalle. Su delgadez extrema llega a crear defectos a través de los que se puede observar la superficie glial subyacente (*) (Microscopía de barrido, A x 1.320; B x 9.000)

Derecha: Microscopía de barrido de piezas crio fracturadas (criofractura) en A-C y correlación con microscopía de transmisión en D-G, donde se observa la delgadez extrema de la membrana en E y G. La flecha marca la membrana de Elschnig en A, y vista con más detalle en B. (A x 300; B x 3000; C x 1000; D y F x 15.000; E y G x 99.000)

Green (1989, 1994) describe el espesor de la lámina o membrana limitante interna, y varía de 306 nm de espesor en el ecuador hasta 1887 nm posteriormente (Green, 1994).

Sebag (1992) revisa los espesores del *cortex* y confirma que es más fino cuanto más posterior sea la región a estudiar, y su punto más fino es la fovea (J Sebag, 1992).

Rittig (1993) sugiere con sus estudios, que los hialocitos secretan colágeno y ácido hialurónico en el ojo, ya en el estadio embrionario (Rittig, Flügel, Prehm, y Lütjen-Drecoll, 1993).

Lang (1993) demuestra en mamíferos que los macrófagos oculares, o hialocitos, son los principales actores en la apoptosis de las células endoteliales vasculares, en la membrana pupilar y el sistema vascular hialoideo (Lang y Bishop, 1993).

Heegaard (1996, 1997) investiga la morfología de la interfaz vitreoretiniana, la denomina región fronteriza vitreoretiniana o "*vitreoretinal border region*", y confirma los hallazgos de investigadores previos. También investiga la membrana limitante interna mediante microscopio electrónico de transmisión de alta resolución. Sus conclusiones fueron que se basaba en una hoja compuesta por una matriz extracelular, con las dos clásicas láminas lúcidas y la lámina densa intermedia. En fetos humanos, su espesor fue estimado en menos de 100 nm, pero con un incremento postnatal rápido en las regiones macular y ecuatorial. A partir de la segunda década su espesor se mantenía estable. La mácula era la región más gruesa (Steffen Heegaard, 1996).

Dunker (1997) usa lesiones predisponentes al desprendimiento de retina, como los "*retinal tufts*", para demostrar la disposición de las fibrillas vítreas ancladas a dichas estructuras (Figura 145) (Dunker, Glinz, y Faulborn, 1996).

Bremer (1998) confirma que el contenido de ácido hialurónico en el vítreo fetal es bajo, pero se incrementa tras el nacimiento (Bremer y Rasquin, 1998).

Sebag (1998) opina que el ácido hialurónico mantiene el colágeno vítreo con el necesario espaciado, para evitar la dispersión de la luz (*vid. supra*) (J Sebag y Yee, 1998).



Figura 145. Penacho retiniano con tracción. Microscópicamente esta lesión consta de un área de engrosamiento de la retina causada por cambios quísticos y proliferación de las células gliales. Demostración de fibras vítreas que se insertan en esta estructura, en forma de abanico. Tomado de Dunker (Dunker, Glinz, & Faulborn, 1996)

L.I. Los (1999, 2008) prefijó cuerpos vítreos en glutaraldehído y rojo rutenio, y encontró similares hallazgos en secciones frontales (lamelas radialmente orientadas) que en sagitales (lamelas que limitan estructuras similares a túneles, y que recorren de forma espiroidea el cuerpo vítreo en dirección anteroposterior). También corroboró los hallazgos de Busacca de “sacos y espacios” pero en una localización más anterior, a nivel yuxtaoral. Es aquí donde L.I. Los demostró la existencia de un grupo de lamelas concéntricas (Figuras 146 a 150) (L. I. Los, 2008; Los, van Luyn, y Nieuwenhuis, 1999).

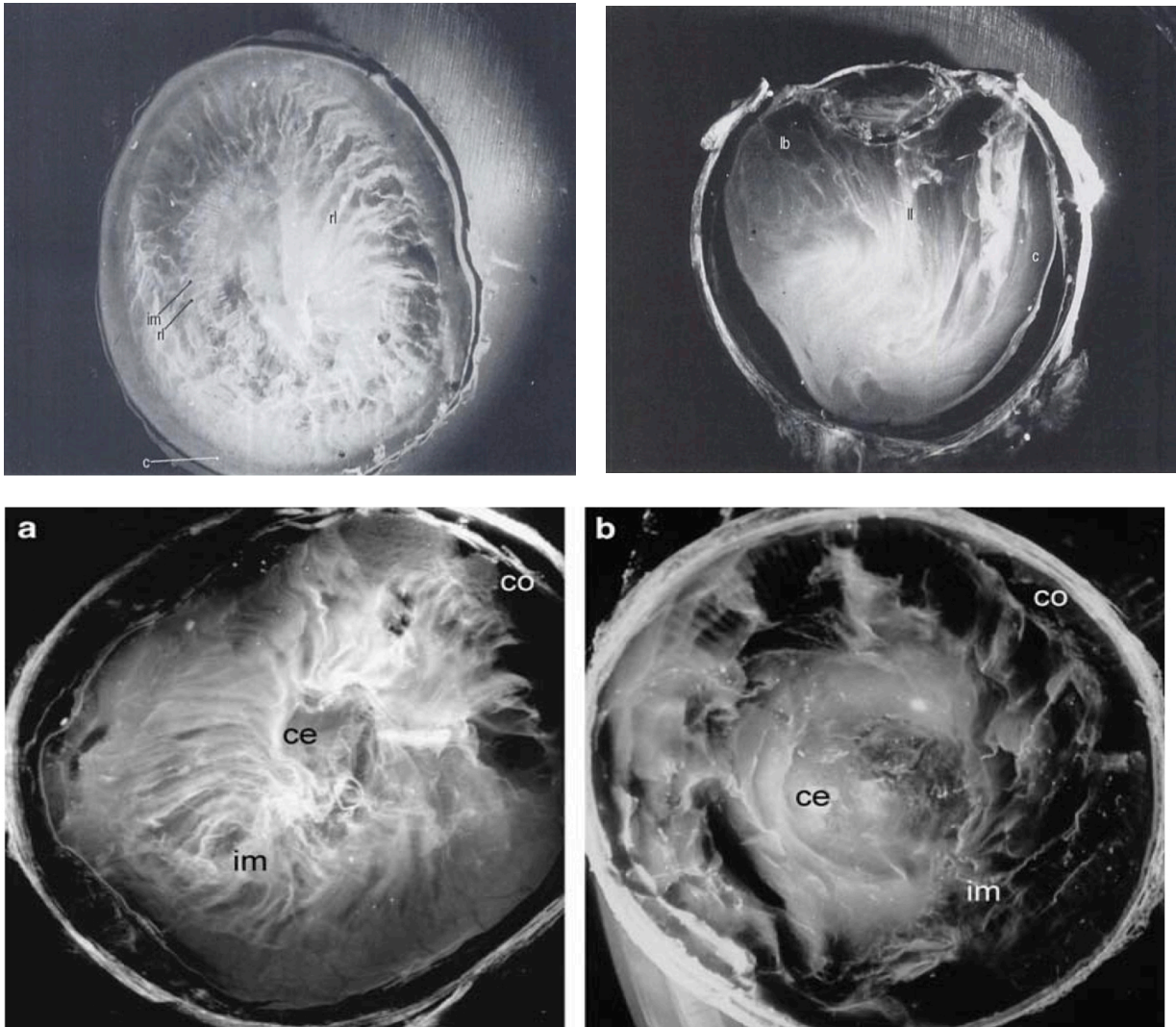


Figura 146. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (1 de 5). Tomado de Los (Los, van der Worp, van Luyn, & Hooymans, 2003; L. Los, 2008)

Arriba izquierda: Sección frontal a través de la línea ecuatorial del ojo de un hombre de 25 años fijado con rojo de rutenio/glutaraldehído (RR/GA). Se observa el cortex vítreo (c) con líneas circulares y radiales. Las líneas radiales se continúan con las lamelas radialmente orientadas (rl) en el vítreo intermedio (im).

Arriba derecha: Sección sagital de un ojo de un hombre de 25 años fijado con rojo de rutenio/glutaraldehído (RR/GA). Por dentro del cortex vítreo (C), las densidades lamelares van del vítreo anterior al polo posterior en configuración ondulante o de "8" (ll); un grupo especial de lamelas retornan a la base vítrea (lb)

Abajo: Sección frontal a través de la línea ecuatorial de ojos fijados con rojo de rutenio/glutaraldehído (RR/GA). Tanto en el ojo humano (a) como el del conejo (b) se demuestra que el cuerpo vítreo tiene un patrón de organización laminar más claro en el vítreo intermedio (im) y la corteza (co), y menos en el centro (ce).

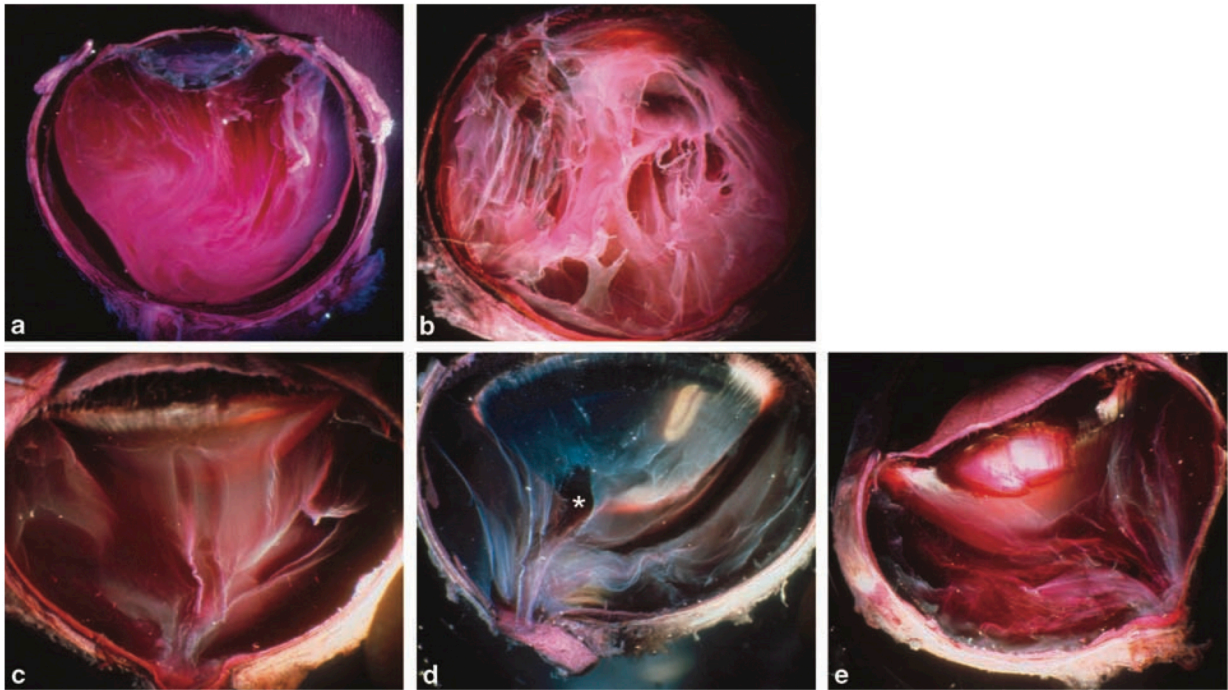


Figura 147. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (2 de 5). Secciones sagitales a través de ojos humanos adultos **(a,b)** y de conejo **(c-e)** fijados con rojo de rutenio/glutaraldehído (RR/GA). Tomado de Los (L. I. Los, 2008)

Se observan dos patrones de organización lamelar vítrea, una es en embudo (a, c-d), mientras que (b) presenta una organización alternativa de lamelas que se doblan hacia atrás alrededor del ecuador del ojo.

En c, d, e se observa la evolución natural del vítreo con el envejecimiento, donde se aprecia un aumento en el número y la longitud de las laminillas. (a) es la figura en color que corresponde con la superior derecha de la figura 146, (c) 5-8 meses, (d) 28 meses, y (e) 43 meses. (d): (*) canal de Cloquet.

Bishop (2000) confirma las ideas sobre la composición y distribución del colágeno y ácido hialurónico en el vítreo, y la gran fortaleza de las adhesiones vitreorretinianas en la base vítrea (P. N. Bishop, 2000).

Zhu (2000) estudia la regresión de la vasculatura hialoidea y corrobora los hallazgos previos. Las primeras etapas de la regresión del sistema hialoideo se observan alrededor de las 11 a 12 semanas de gestación, en coordinación con las primeras fases de desarrollo de los vasos de la retina (M. Zhu, Penfold, Madigan, y Billson, 1997; Meidong Zhu et al., 2000).

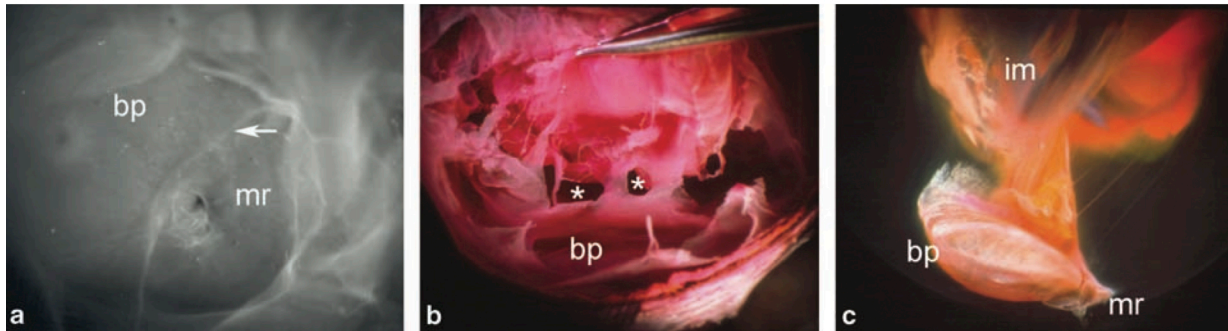


Figura 148. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (3 de 5). Vítreo posterior y área de flujo en los ojos humanos adultos. Tomado de Los (L. I. Los, 2008)

(a) Sección frontal a través de un ojo humano adulto fijado en rojo rutenio/glutaraldehído (RR/GA). La sección se hace justo debajo del techo de la bursa premacularis (bp), lo que revela la base de dicha bursa (pb) y el área de Martegiani adyacente (mr), junto con parte de la pared que separa los dos (flecha).

(b) Sección sagital a través de un ojo humano adulto fijado en rojo rutenio/glutaraldehído (RR/GA). La bursa premacularis (bp) está rodeada por una pared perforada (los asteriscos muestran los pasajes), con lo que conectan esta estructura con el vítreo intermedio.

(c) En esta preparación de un ojo humano adulto de 45 años, se inyecta tinta en la zona de Martegiani, que llena ésta (mr), la bursa premacularis (bp) y el vítreo intermedio (im).

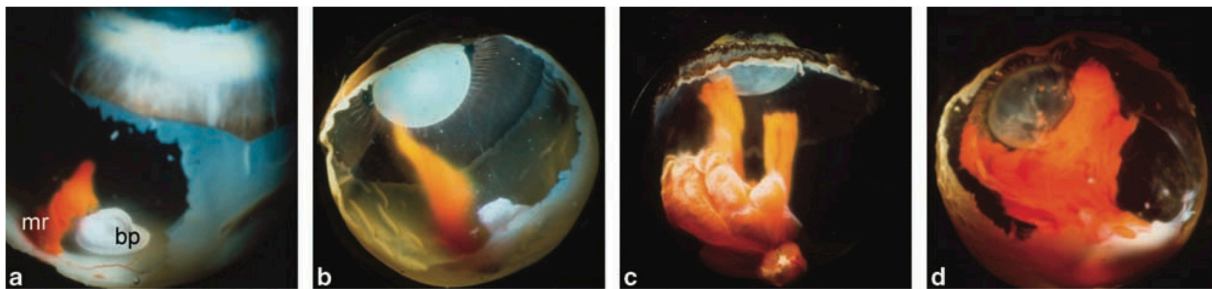


Figura 149. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (4 de 5). Aumento relacionado con la edad en el volumen del área de flujo en el vítreo humano. Tomado de Los (L. I. Los, 2008)

(a, b) Niño (7 años): (a) la bursa premacularis (pb) y el área de Martegiani (mr) están completamente separadas porque las tintas blanca y naranja no se mezclan. (b) El colorante llega a la base del vítreo sólo después de 48 h en una posición de la lente hacia abajo.

(c) Adulto joven (18 años): después de varias horas en una posición del cristalino hacia abajo, el colorante ha llenado una serie de "canales".

(d) Adulto (47 años): el colorante llena una gran parte del vítreo intermedio en cuestión de minutos.

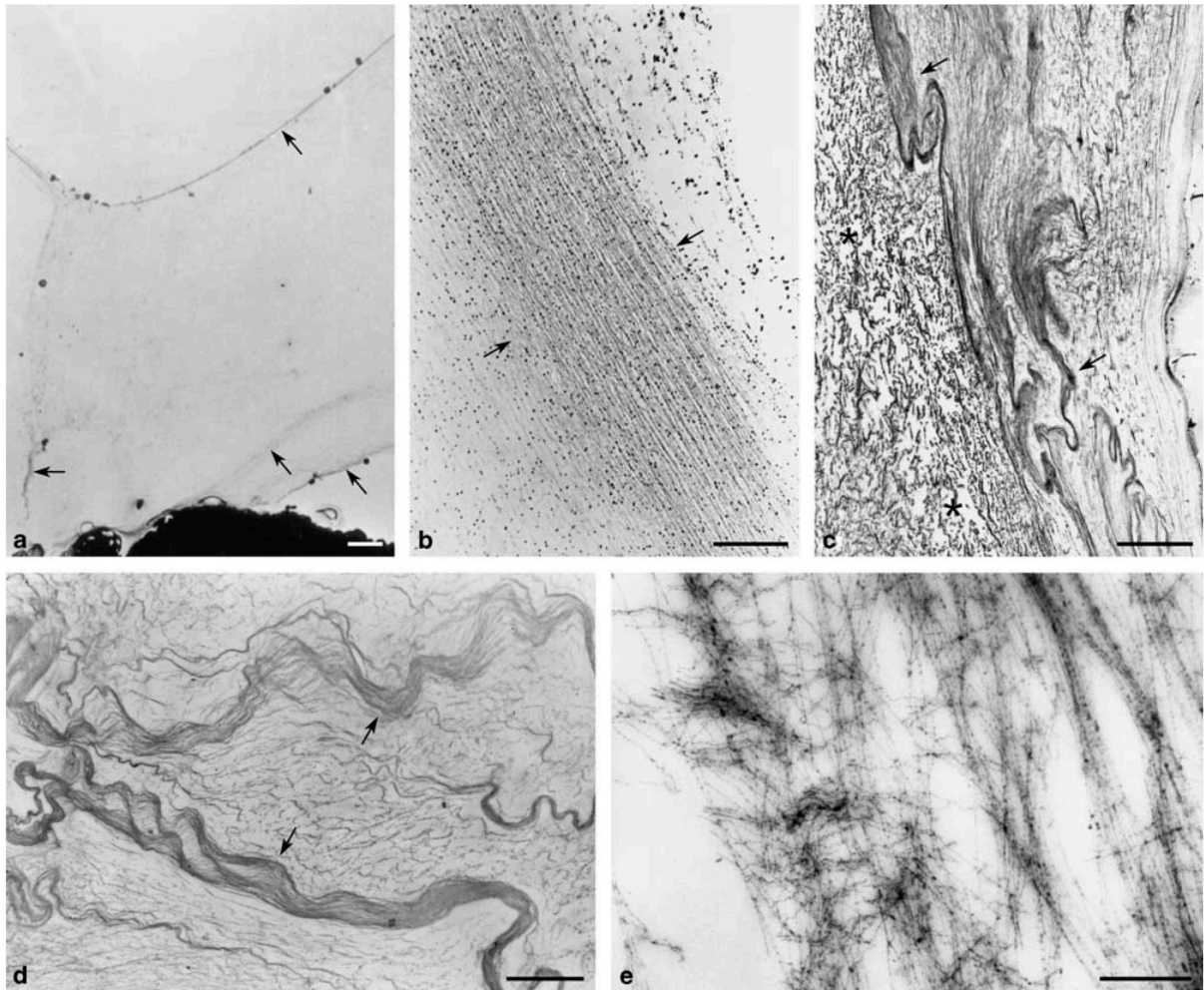


Figura 150. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (5 de 5). Tomado de Los (L. I. Los, 2008)
(a-c) Microscopía óptica de las lamelas visibles (flechas) en conejos de diferentes edades, que muestran un aumento en la anchura y la longitud de las lamelas con el envejecimiento (barras: 100 μ m): (A) 2 semanas, (b) 5-8 meses, y (c) 47 meses. La matriz que rodea a las lamelas tiene un aspecto regular en (a) y (b), pero es irregular en (c), en particular, a la izquierda de las laminillas (asteriscos).
(d-e) Lamelas en un ojo humano adulto (flechas): En (d), microscopía óptica en la que se observan lamelas que parecen consistir en fibras que corren paralelas (barra: 100 μ m) y están embebidas en una matriz aparentemente normal; (e) Microscopía electrónica de transmisión: Las lamelas parecen consistir en una red fibrilar algo desordenada. (barra:1 μ m)

Los (2000) sugiere que los vasos hialoideos en retracción sirven de andamiaje sobre el que las fibras del vítreo secundario se organizan. Esta idea de reforma del vítreo primario, para finalmente obtenerse el vítreo secundario por un método de remodelación continua y gradual, confirma las ideas de otros investigadores, como Jokl (1927) y Pau (1957). Desde este punto de vista, los términos "primario" y "secundario" aplicados al vítreo en formación, se refieren a la transformación temporal de materiales vítreos, en lugar de a un proceso de sustitución (Los, van Luyn, Eggli, Dijk, y Nieuwenhuis, 2000; Los, van Luyn, y Nieuwenhuis, 2000).

Ogawa (2002) estudia los hialocitos en el cerdo y opina que proceden de varias fuentes, que incluyen células mesenquimales en la copa óptica, la fisura embrionaria, o la pared vascular del sistema vascular hialoideo. En el ojo postnatal, los hialocitos derivan de monocitos de la sangre y son renovados varias veces al año (Ogawa, 2002).

Sakamoto (2003) sugiere que los hialocitos emigran desde la médula ósea, principalmente, para poblar el *cortex* vítreo en el quinto mes de gestación (Taiji Sakamoto, 2003).

Segun Walcott (2003), las fibras de colágeno del vítreo secundario parecen ser sintetizadas por los pies en placa de las células de Müller de la retina. En torno a la semana 10 de gestación, los procesos celulares de las células de Müller forman uniones laterales entre sí, con lo que se conforma la membrana limitante interna de la retina (Walcott y Provis, 2003).

Qiao (2005) apoya las ideas previas de Sakamoto sobre la migración de los hialocitos en el feto. También estudia su fenotipo y su renovación (Qiao et al., 2005).

Candiello (2007, 2010) confirma las sospechas de artefactos con la microscopía convencional al demostrar, mediante microscopía de fuerza atómica, que la membrana limitante interna de embriones de pollo y de humanos adultos, es entre dos y cuatro veces más gruesa que las mediciones convencionales. Esto demuestra que la deshidratación produce una dramática contracción del tejido, de al menos un 50% (Candiello et al., 2007; Candiello, Cole, y Halfter, 2010).

Albe (2008) confirma los hallazgos de Lang sobre la actividad macrofágica de los hialocitos en la regresión del sistema vascular hialoideo (Albe, Chang, Azar, Ivanov, y Azar, 2008).

Sommer (2009) reconoce la existencia de diferentes subpoblaciones de hialocitos con distintas citomorfologías (Sommer et al., 2009).

Lutty (2010) sugiere que algunas células mesodérmicas que entran en la copa óptica en la cuarta semana, son hemangioblastos que más tarde se diferencian en hialocitos (Lutty et al., 2010).

Ponsioen (2010) confirma en sus estudios que los hialocitos representan el 90% de la escasa celularidad vítrea, mientras que el resto son fibroblastos (Ponsioen, Hooymans, y Los, 2010).

Sakamoto (2011) usa ratones quiméricos para confirmar las últimas evidencias sobre el origen de los hialocitos. Concluye que, en ratones, al menos parte de los hialocitos proceden de un linaje de monocitos-macrófagos de la médula ósea (T. Sakamoto y Ishibashi, 2011).

Vagaja (2012) midió la distancia entre el manto celular y la membrana limitante interna y obtuvo una distancia media de 50 μm , lo que confirma mediciones previas (Vagaja et al., 2012).

Henrich (2012) estudia la membrana limitante interna mediante microscopía de fuerza atómica, y confirma que es extremadamente fina en la fovea, de sólo 100 nm, y muy gruesa en la parafovea, en torno a 3000 nm (Henrich et al., 2012).

4.6.4. Últimas fronteras

4.6.4.1. Cirugía y endoscopía de la base vítrea *in vivo*

Weidle, en 1985, delimita el espacio retrolental de Berger en el ojo *in vivo*, mediante la inyección de una sustancia viscoelástica (Healon™), con la que separa la

cápsula posterior del cristalino de la membrana hialoidea anterior, en plena cirugía extracapsular del cristalino. También describe la *fossa patellaris* (Weidle, Lisch, y Thiel, 1985)

Podemos referirnos aquí a las lentes quirúrgicas de vitrectomía. Está fuera de los objetivos de esta tesis describir ampliamente este tipo de lentes. Sin embargo, novedosos avances de microscopios quirúrgicos —con similares aumentos al biomicroscopio de la lámpara de hendidura—, así como la adición de una lámpara de hendidura quirúrgica; o incluso el uso de lentes de contacto quirúrgicas de ángulo amplio —con revestimiento antirreflectivo de multicapa—, han mejorado sensiblemente la observación del vítreo y retina a nivel quirúrgico. Con ello, se han empezado a comprender aspectos de su anatomía, como describe Ohji en 2004, Kadonosono en 2006 y Hoyos (2006, 2013) (Hoyos y Martínez-Toldos, 2006; Kadonosono, Kamezawa, Uchio, Tamaki, y Araie, 2006; Kadonosono et al., 2004; Kadonosono et al., 2008; Martínez-Toldos, Martínez-Toldos, y Hoyos, 2013; Nakata et al., 2004; Ohji y Tano, 2004).

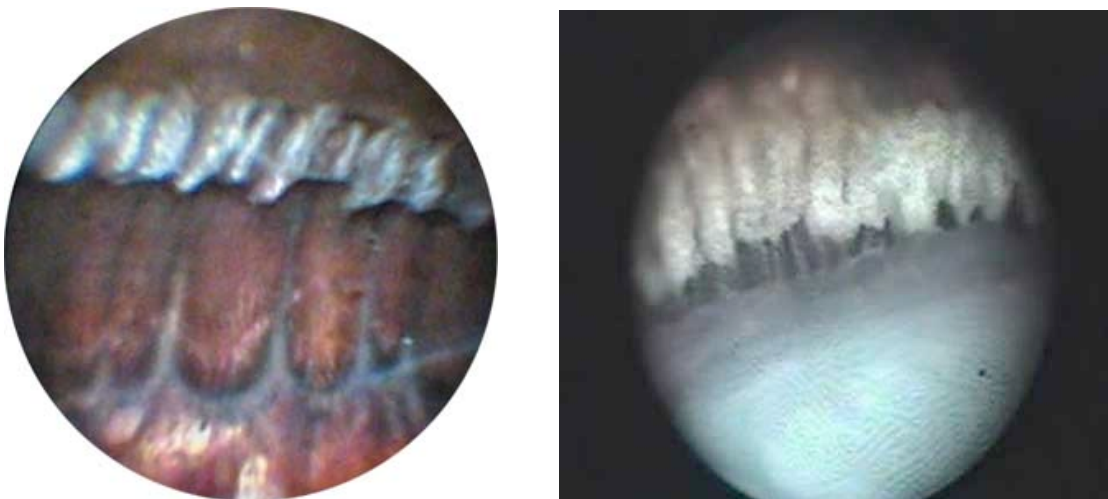


Figura 151. Endoscopia de base vítrea y zonula. Tomado de Boscher (izquierda) y Kawashima (derecha) (Boscher & Kuhn, 2014; Kawashima et al., 2010)

Las lentes de ángulo amplio son variadas, incluso pueden llegar a cubrir panorámicamente casi todo el vítreo, como es el caso de la *ultra wide angle ora-ora Volk lens*, por poner un ejemplo (Ohtsuki, Inoue, Uda, Tada, y Hirakata, 2012).

La endoscopia *in vivo* de la base vítrea (kawashima, 2010) nos permite observar de manera clara la estructura de la base vítrea y sus relaciones con el cristalino y la *zonula* ciliar (Figura 151) (Kawashima, Kawashima, Dogru, Inoue, y Shimazaki, 2010).

4.6.4.2. Cromovitrectomía

La cirugía de vitrectomía con vítreo transparente es frecuentemente indicada en casos de pérdida de visión por enfermedad retiniana, como en el agujero macular, el edema macular cistoide o la membrana epimacular. En el quirófano, para facilitar el acto quirúrgico, se inyecta sangre autóloga, triamcinolona o preoperativamente se administra fluoresceína sódica. Así, se delinea el cuerpo vítreo, su cortex, su base vítrea y también se delinean estructuras como la *bursa premacularis*, en algunos casos el canal de Cloquet, o incluso se aprecian fibras vítreas recorriendo el cuerpo vítreo anteroposteriormente (Figura 152). Con ello podemos, *in vivo*, apreciar la estructura del cuerpo vítreo humano bajo magnificaciones de hasta x40 mediante el uso del microscopio quirúrgico (Haritoglou y Sebag 2014). La adición de una lámpara de hendidura y medios de grabación en vídeo y captura fotográfica, brindan la oportunidad para alcanzar un nuevo punto de vista del estudio del cuerpo vítreo transparente *in vivo* (C Haritoglou y Sebag, 2014; C. Haritoglou, Gandorfer, y Kampik, 2003; C. Haritoglou, Strauss, Priglinger, Kreutzer, y Kampik, 2008; Christos Haritoglou, Gandorfer, y Kampik, 2014).

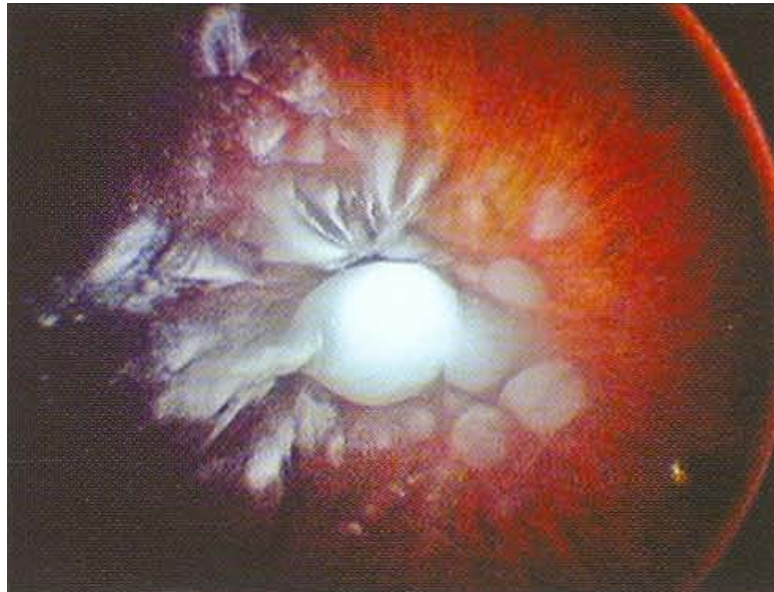


Figura 152. Cisternas vítreas en cromovitrectomía mediante el uso de triamcinolona intraoperatoria. Tomado de Fine (H. F. Fine & Spaide, 2006)

4.6.4.3. Oftalmoscopio de barrido láser.

El oftalmoscopio de barrido láser se basa en la idea del uso de una luz de rastreo para barrer el fondo de ojo, recoger la imagen reflejada y amplificarla. El oftalmoscopio electrónico en el que se basaba esta idea, fue desarrollado en Inglaterra y descrito por Harold Ridley en 1951. No llegó a funcionar por cuestiones técnicas. Innovaciones sucesivas de Pomerantzeff en 1977, Webb y Hughes en 1980, Ulrich Klingbeil en 1982, Cohen-Saban en 1983; y finalmente, Plesh y Klingbeil en 1989 en el *Schepens Eye Research Institute* de Boston, favorecen el desarrollo del oftalmoscopio de barrido láser de uso clínico (Webb, 1990).

Conocido como *Scanning laser ophthalmoscope*, SLO, ofrece gran profundidad de campo y grabación en tiempo real, pero hasta ahora no es de gran interés en investigación sobre la estructura del vítreo, debido a su baja resolución.

4.6.4.4. Ultrasonidos y biomicroscopía ultrasónica

La ecografía se basa en el ultrasonido, una onda acústica inaudible para el oído humano con una frecuencia de más de 20 kHz (kiloHertz). En oftalmología se usan frecuencias de 8 a 10 Mhz (MegaHertz), con lo que las longitudes de onda son de unos 0.2 mm, pero no lo suficiente para demostrar la estructura normal del cuerpo vítreo humano.

Mundt (1956) desarrolla la primera aplicación del modo “Eco-A” para el estudio del ojo humano (Mundt y Hughes, 1956).

Baum (1958) inicia el modo bidimensional o “Eco-B” (G. Baum, 1957; Gilbert Baum y Greenwood, 1958).

Entre finales de 1950 y comienzos de 1960, Oksala fue uno de los pioneros en emplear ultrasonidos en modo “Eco-A” y “Eco-B”. Sus estudios, publicados en 1978, demostraron en ojos sanos la existencia de interfases acústicas vítreas que son de la magnitud de un 5% entre los 21 y 40 años, y hasta un 80% a partir de los 60 años de edad (Oksala, 1975, 1978; A. Oksala y A. Lehtinen, 1958a, 1958b).

Pavlin (1990) consigue mayor resolución al desarrollar la biomicroscopía ultrasónica, de hasta 20 μm de resolución, y es usada sobre todo en el segmento anterior, que suele estar en un rango de entre 35 y 100 mHz. Sin embargo, la penetración es más baja, de unos 4 milímetros, con lo que solo algo del vítreo anterior puede estudiarse con detalle (Pavlin, Harasiewicz, Sherar, y Foster, 1991).

Ketterling (2005) desarrolla unas sondas anulares que se basan en elementos piezoeléctricos concéntricos que emiten y reciben ultrasonidos individualmente. Se usan sondas de 20 MHz para estudiar el globo ocular *in toto*, y sondas de 40 MHz para el segmento anterior (Figura 153) (Ketterling, Aristizabal, Turnbull, y Lizzi, 2005).

Mamou (2008) ha innovado el aparato y le ha dotado de más sensibilidad, mediante mejoras técnicas (Figura 154) (Mamou, Ketterling, y Silverman, 2008).

Silverman (2007, 2008, 2012) ha conseguido imágenes claras tanto del segmento anterior como del globo íntegro, con lo que ha podido exponer la estructura del cuerpo

vítreo *in vivo et in toto* (R. H. Silverman et al., 2012; Ronald H Silverman, 2009; Ronald H Silverman et al., 2009).

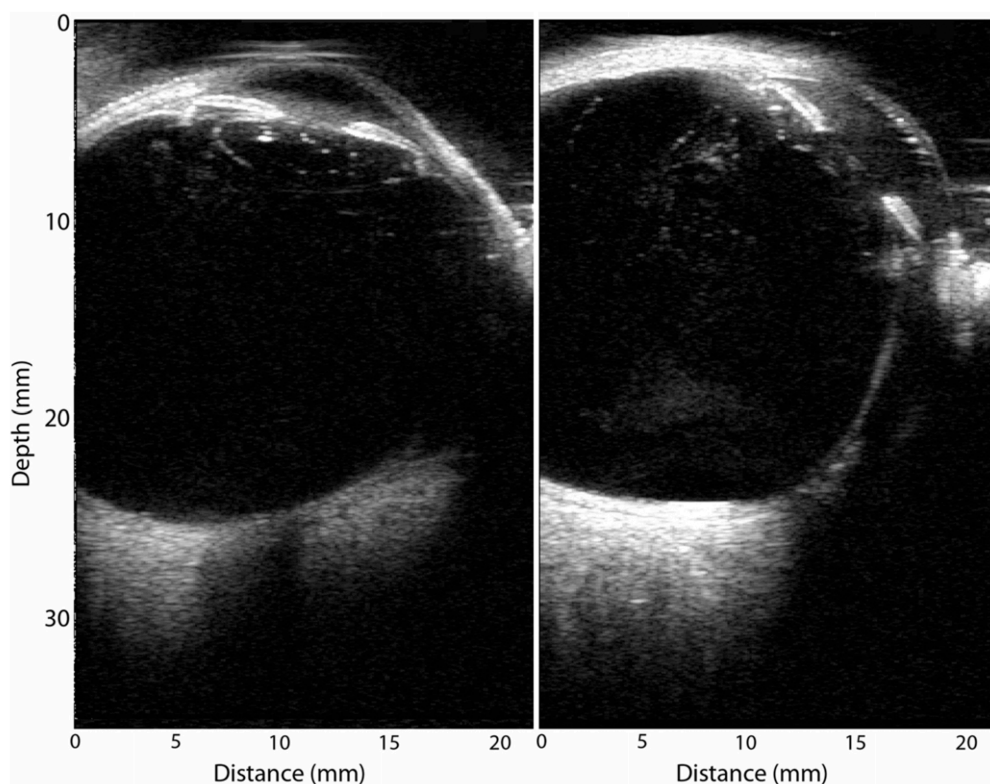


Figura 153. Ultrasonidos en globo ocular con una sonda especial de 20 MHz en composición anular del ojo izquierdo, en un varón de 65 años de edad, obtenida en un examen mediante inmersión.

Izquierda: La imagen demuestra el contorno completo de un cristalino cataratoso, que era evidente clínicamente.

Derecha: Evitando los atenuantes, se demuestra la falta de homogeneidad en el vítreo anterior, móvil en el examen cinético. Se observa una gran profundidad de campo, con todas las estructuras, de córnea a nervio óptico, bien resueltas. Tomado de Ketterling (Ketterling et al., 2005; Mamou et al., 2008; R. H. Silverman et al., 2012)

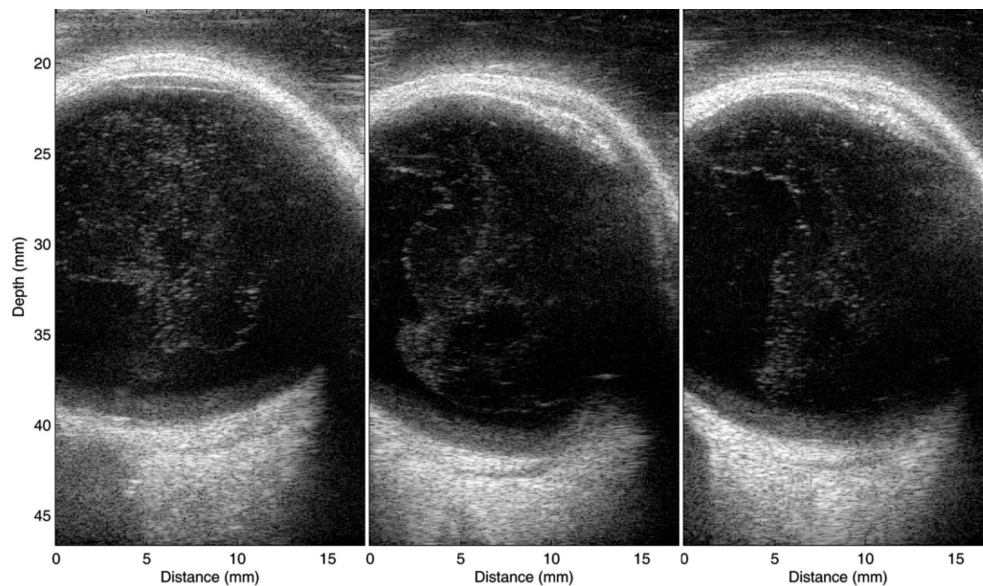


Figura 154. Imágenes de ultrasonido de los ojos de un hombre de 59 años de edad, 3 meses después de un desprendimiento del vítreo posterior incompleto. Las imágenes fueron adquiridas en un examen de inmersión supina utilizando un transductor anular experimental de 20 MHz con codificación de impulsos por excitación. Con ello se consigue una profundidad de campo mayor, lo que permite la visualización de heterogeneidades vítreas débilmente reflectantes que no eran detectables con sondas convencionales. Tomado de Ketterling (Ketterling et al., 2005; Mamou et al., 2008; R. H. Silverman et al., 2012)

4.6.4.5. La tomografía de coherencia óptica.

La tomografía de coherencia óptica, primero descrita en 1987 como un método para la medición de la profundidad de las estructuras mecánicas en ingeniería, se extendió después a una técnica de formación de imágenes de tejidos. Este método de determinación de la posición de las estructuras en el tejido, descrito por Huang et al. en 1991, se denominó OCT (*Optical Coherence Tomography*) y ofrecía alta resolución, buena penetración y cortes en sección. Huang hizo sus primeras adquisiciones con retina *post mortem*. La aparición de la tomografía de coherencia óptica *in vivo* permitió un estudio muy detallado de la interfase vitreoretiniana y del polo posterior, con lo que superó en este terreno a la ultrasonografía y al oftalmoscopio de barrido láser.

Fercher y Swanson (1993) realizaron el primer estudio completo de la retina *in vivo* mediante tomografía de coherencia óptica. Hoy, la tomografía de coherencia óptica se ha convertido en una prominente técnica de imágenes biomédicas, especialmente en el ojo. También se aplica en otros tejidos u órganos que requieren resolución micrométrica (Adolf F Fercher, Li, y Hitzenberger, 1993).

En 1996 la empresa *Carl Zeiss Meditec* pone en el mercado el primer sistema de tomografía de coherencia óptica. Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia, en el que los tamaños y distancias se determinan midiendo el tiempo del “eco” de la luz que vuelve dispersada (*backscattered*), procedente de diferentes estructuras a diferentes distancias axiales. La resolución de la ecografía y la tomografía de coherencia óptica se basa en la relación de la velocidad de la onda incidente con la de la reflejada. La tomografía de coherencia óptica usa como fuente de luz un diodo superluminiscente con una longitud de onda incidente de 800 nm y tiene una resolución axial de 10 μm , con excelente imagen de la retina y la interfase vitreoretiniana, pero más discreta del resto del cuerpo vítreo.

La luz de diodo de baja coherencia, es dirigida hacia un espejo parcialmente reflectante, a través del cual se generan dos haces, el de medida y el de referencia. El haz de medida es dirigido directamente hacia el ojo. Así, se genera una franja de interferencia que se forma por la combinación del reflejo de la luz del espejo de referencia y del que viene de la muestra. Cada zona explorada tiene diferentes propiedades de reflectividad, y se presenta en diferente escala de colores en la pantalla.

Fercher (1995) propuso una mejora de la técnica clásica y así desarrolló la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Usa la transformación de Fourier para la generación de resultados. Se ha demostrado una clara ventaja sobre los primeros aparatos, por varias razones: La simplicidad en la construcción del interferómetro; la ausencia de mecánica para la profundidad de los *scanner*; la rapidez de adquisición de hasta 26.000 A-scan/segundo, es decir, 65 veces más rápido; y una

ventajosa relación señal-ruido que consigue reducir los artefactos de la imagen (Adolph F Fercher, Hitzenberger, Kamp, y El-Zaiat, 1995).

Wojtkowski (2002) generó la primera imagen clínica con esta tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (Wojtkowski, Leitgeb, Kowalczyk, Bajraszewski, y Fercher, 2002).

Lim (2006) realiza la primera exploración *in vivo* con otra variante de la técnica, inventada por Chinn (1997), y que se llamó tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en la variante llamada fuente de barrido o “*swept-source*”; esta modalidad mejora enormemente la visualización de la interfase vitreorretiniana y la estructura de la región posterior del cuerpo vítreo humano (Chinn, Swanson, y Fujimoto, 1997; Lim et al., 2006).

Itakura (2013) investiga mediante la variante de fuente de barrido la bolsa vítrea precortical posterior y la region vitreopapilar *in vivo* (Figura 155) (Itakura, Kishi, Li, y Akiyama, 2013).

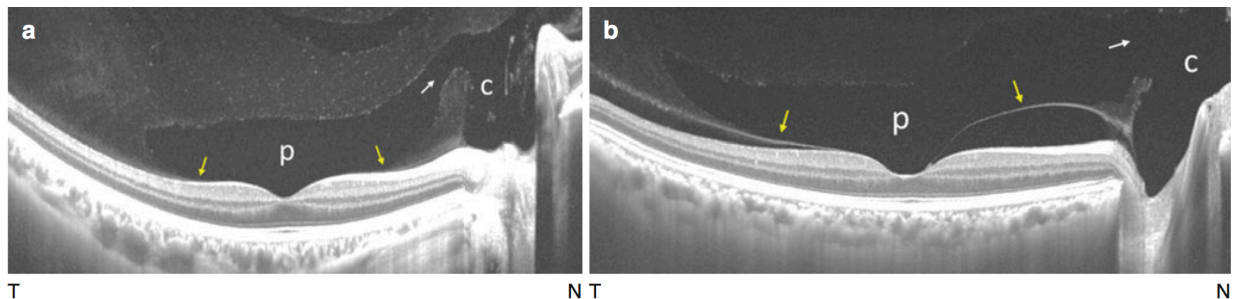


Figura 155. Tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido de la bolsa vítrea precortical posterior y la región vitreo-papilar *in vivo*. Tomado de Itakura (Itakura et al., 2013; D. Li, Kishi, Itakura, Ikeda, & Akiyama, 2014)

(a) Izquierda: Ojo de una mujer de 22 años de edad. El límite anterior de la bolsa es el gel vítreo y la pared posterior está compuesta de una delgada capa de cortex vítreo unido a la retina (flechas amarillas). Se puede observar la existencia de un canal de conexión entre la bolsa precortical escafoidea (p) y el canal de Cloquet (c) (flecha blanca).

(b) Derecha: Ojo izquierdo de varón de 64 años de edad. La pared posterior de la bolsa (p) se ve separada en la zona paramacular y se extiende a la zona perifoveal, es decir, el paciente presenta un desprendimiento de vítreo posterior perifoveal. Flechas amarillas: Capa de cortex vítreo; flecha blanca: Canal de conexión entre la bolsa y el canal de Cloquet. T: temporal, N: nasal, C: canal de Cloquet.

Potsaid (2010) ha conseguido, usando tomografía de coherencia óptica de última generación, imágenes *in vivo* de la estructura del vítreo anterior retrolental, córnea, y cristalino (Grulkowski et al., 2013).

Grulkowski (2013) ha usado un prototipo de tomógrafo en la banda de 1065 nm y ha conseguido capturar todo el eje visual del ojo, desde la córnea hasta la retina, con lo que las posibilidades de este instrumento para el estudio anatómico del cuerpo vítreo son importantes (Grulkowski et al., 2013; Liu et al., 2014).

La combinación de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con el oftalmoscopio de barrido láser permite un estudio de superposición de imágenes, con lo que se mejora el estudio del vítreo cortical y sus relaciones con la mácula y la cabeza del nervio óptico.

Recientemente, se ha llegado a estudiar el vítreo *post mortem* mediante tomografía de coherencia óptica con resultados dispares (Bagheri, Bell, Bonilha, y Hollyfield, 2012).

También se están investigando posibles contrastes que puedan incrementar la visualización del vítreo mediante tomografía de coherencia óptica, pero con resultados poco alentadores. Las inyecciones intravítreas de nanobastones de oro permiten, mediante esta técnica tomográfica, delinear el cuerpo vítreo de ratones *in vivo* (Figuras 156 a 160) (Gabriele, 2010).

Incluso se ha empezado a usar la tomografía de coherencia óptica en tiempo real y en quirófano para visualizar el vítreo en vitrectomías (Binder, 2011), y también para la cirugía de catarata asistida por láser de femtosegundo (Binder, Falkner-Radler, Hauger, Matz, y Glittenberg, 2011).

Todos estos avances podrían ser aplicados para el estudio de la morfología del vítreo sano.

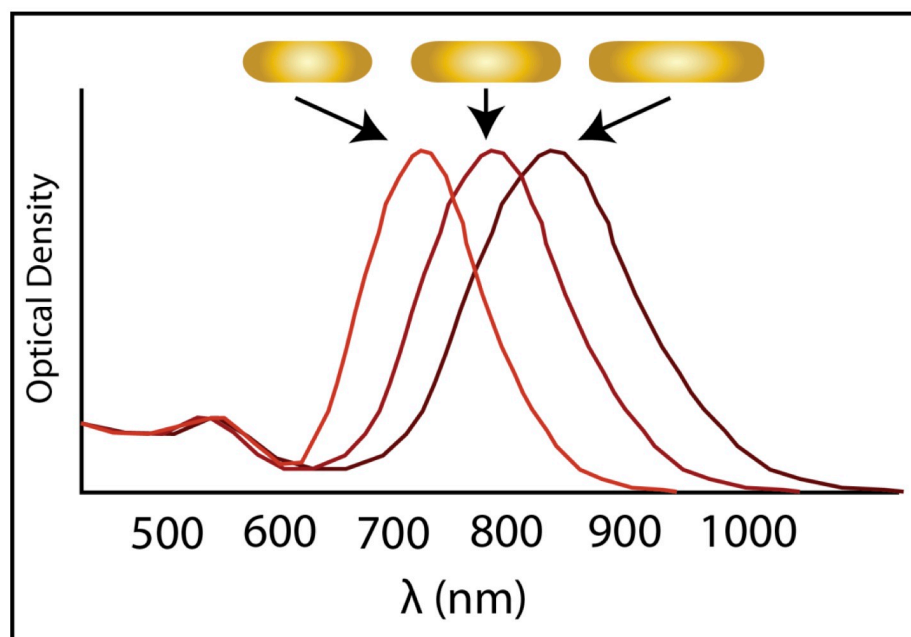


Figura 156. Sintonización teórica de la longitud de onda de resonancia longitudinal de los nanobastones de oro, que depende de la relación de aspecto de dichos nanobastones. Dada la misma anchura, varillas más largas tendrán una mayor longitud de onda resonante. Tomado de Gabriele (Gabriele, 2010)

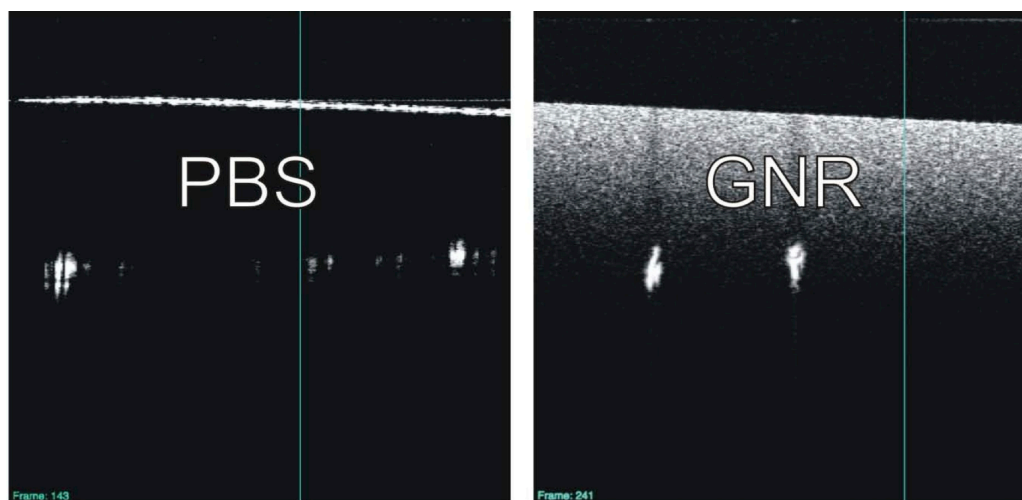


Figura 157. Imagen de tomografía de coherencia óptica de solución salina tamponada con fosfato (PBS) de control versus solución con nanobastones de oro (GNR) en la que se detecta una clara dispersión (250 A-scans; 2,5 mm). Tomado de Gabriele (Gabriele, 2010)

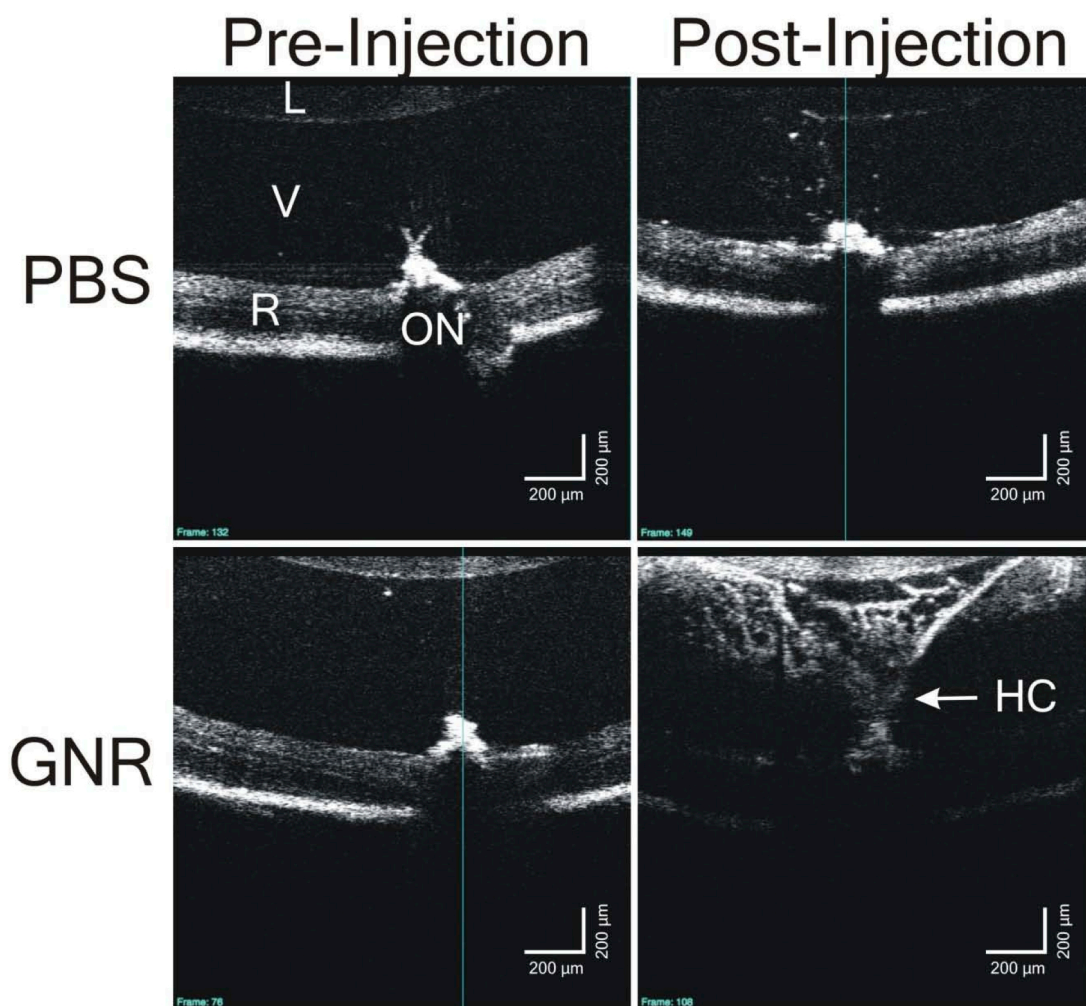


Figura 158. Imágenes de ratones inyectados a nivel intravítreo con solución salina balanceada (PBS) de control y con nanobastones de oro (GNR). Un día después de la inyección se observa una señal altamente reflectante con dispersión en la cavidad vítreo, en la tomografía de coherencia óptica de los ratones inyectados con nanopartículas de oro. Las nanopartículas se dispersan en el vítreo delineando su estructura. L: Cristalino; V: Vítreo; R: Retina; ON: Nervio Óptico; HC: Canal hialoideo. Tomado de Gabriele (Gabriele, 2010)

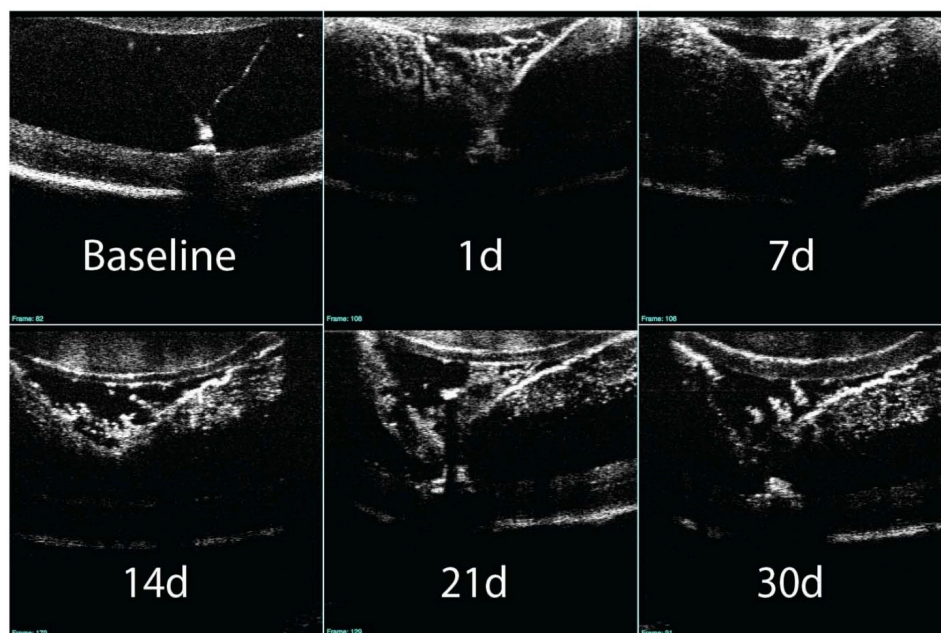


Figura 159. Imágenes de ojo de ratón inyectado a nivel intravítreo con nanobastones de oro (GNR). Señal altamente reflectante con dispersión en la cavidad vítreo en la tomografía de coherencia óptica del ratón inyectado con nanopartículas de oro. Las nanopartículas se dispersan en el vítreo, delineando su estructura. Evolución en el día 0, 1, 7, 14, 21 y 30. Tomado de Gabriele (Gabriele, 2010)

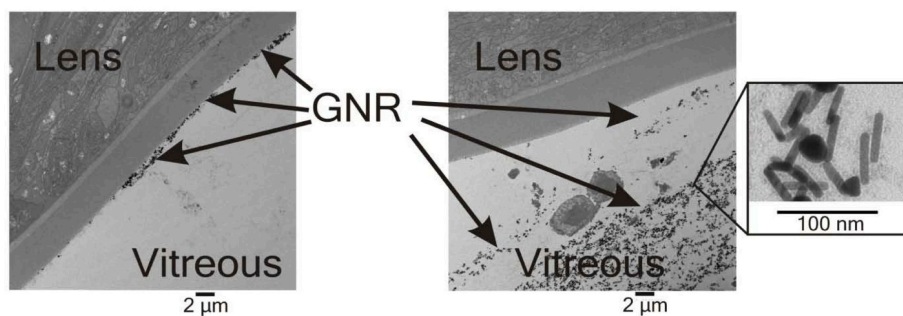


Figura 160. Microscopía electrónica de transmisión que muestra nanopartículas de oro (GNR) dispersas en el vítreo, hialoides anterior, y delineando la cápsula posterior del cristalino y fibras vítreas. Tomado de Gabriele (Gabriele, 2010)

4.6.4.6. Resonancia magnética microscópica

La resonancia magnética microscópica (MRM, μ MRI) es una técnica con la que se alcanza una resolución *voxel* de entre 10 y 100 μm^3 , cercana a la histología. Los especímenes deben ser pequeños (usualmente menos de 72 mm de diámetro externo) y el tiempo de adquisición es usualmente de varias horas (Ahrens 2006).

Esta técnica podría ser aplicada también para el estudio de la morfología del vítreo sano. La microtomografía computerizada con Rayos X también aporta gran resolución, y podría tener aplicación en este campo (Figura 161) (Ahrens, Srinivas, Capuano, Simhan, y Schatten, 2006; Schulz et al., 2012).

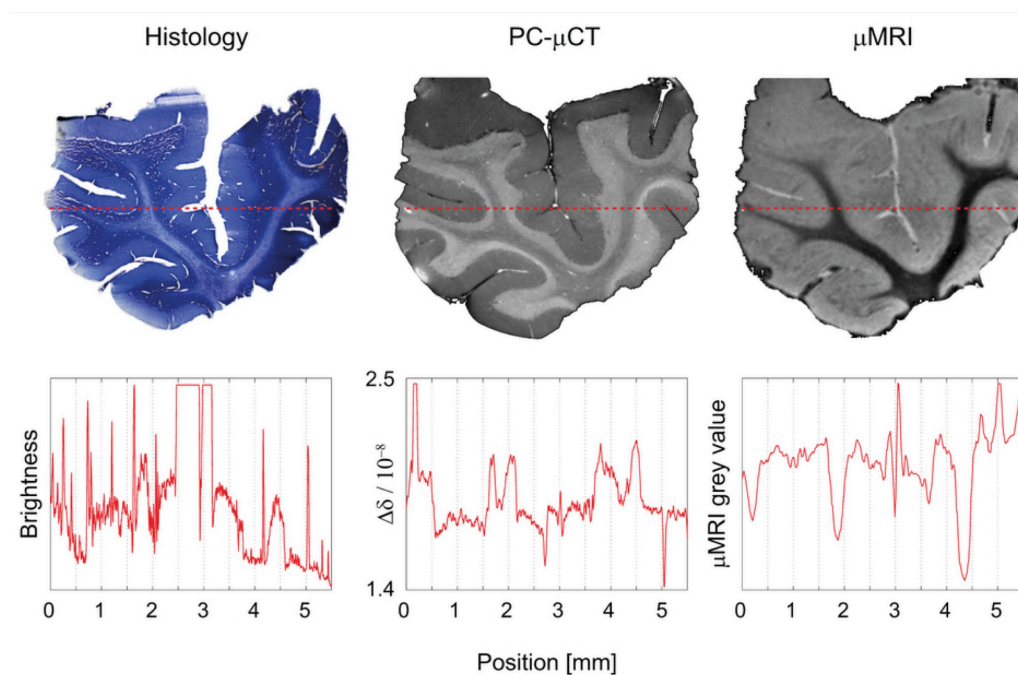


Figura 161. Resolución de diferentes técnicas. La resolución es mayor con la histología y menor con la microtomografía computerizada y la resonancia magnética microscópica. Tomado de Schulz (Schulz et al., 2012)

4.6.4.7. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

El núcleo de un átomo contiene protones y neutrones, que giran sobre su propio eje y se genera un campo magnético local. En núcleos con número de masa par, los campos locales se anulan, pero en los de masa impar se produce un momento magnético neto, como en los átomos de hidrógeno, sodio y fósforo.

Cuando los protones de los núcleos atómicos de moléculas como el agua son influidos por un campo magnético, dichos protones dejan su posición natural desorientada y se orientan vectorialmente en la dirección del campo magnético cercano.

La constante de tiempo para esta orientación, conocido como el tiempo de relajación longitudinal T1, refleja las interacciones térmicas de protones con su entorno molecular. Vectores magnéticos que han sido previamente inducidos para estar en fase entre sí en un campo magnético estático, son sometidos a un pulso de energía de radiofrecuencia, que los hace resonar en un estado de alta energía y alcanzan una alineación diferente a la longitudinal. Al cesar el pulso de radiofrecuencia, se relajan y vuelven a una fase de energía más baja, con lo que se realinean longitudinalmente y liberan energía. En este proceso de relajación se mide el tiempo de relajación transversal T2, que refleja la falta de homogeneidad dentro de la población de protones. Los tiempos de relajación en los tejidos biológicos varían con la concentración y la movilidad del agua dentro del tejido. Debido a que esto último está influenciado por la interacción de las moléculas de agua con las macromoléculas en el tejido, esta técnica puede ser de utilidad para estudiar las interacciones intermoleculares del cuerpo vítreo humano; aunque no está claro que esta técnica pueda evaluar adecuadamente la interfaz vitreorretiniana.

Con esta técnica podemos conseguir imágenes de muy baja resolución sobre el vítreo humano, y también podemos adquirir un mapa de la distribución de la presión parcial de oxígeno en el cuerpo vítreo. Los hallazgos sugieren una caída de la presión parcial de oxígeno según nos acercamos al polo posterior. Es la base vítrea donde la presión es mayor, debido posiblemente a que el cuerpo ciliar aporta mayor difusión de

oxígeno; cubre así las necesidades de los hialocitos, concentrados en la base vítrea, centro metabólico real del cuerpo vítreo. Estos hallazgos coinciden con las opiniones previas de varios investigadores (Figura 162) (Muir, Zhang, San Emeterio Nateras, Peng, y Duong, 2013; J. Sebag, 2008, 2009).

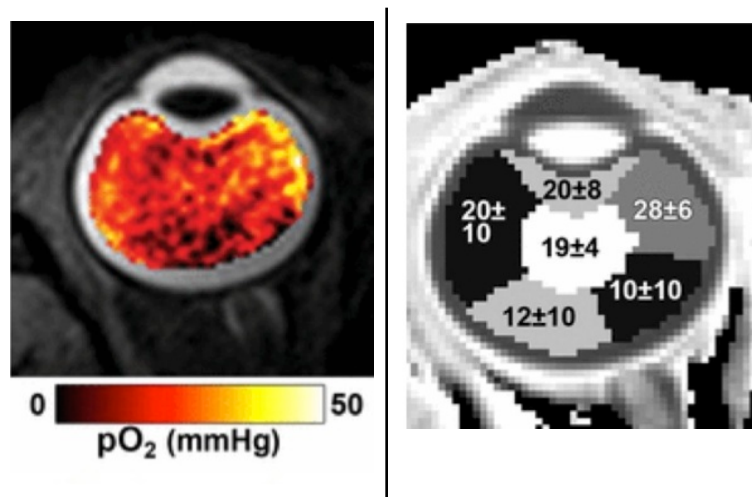


Figura 162. Mapa de la distribución de la presión parcial de oxígeno en el cuerpo vítreo mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Tomado de Muir (Muir et al., 2013)

4.6.4.8. Espectroscopía Raman

Esta forma de espectroscopía fue descrita por primera vez en 1928 por CV Raman en la India. Es una técnica de dispersión de luz en el que el modo de vibración de las moléculas en la muestra de estudio absorben la energía de los fotones incidentes, causando un desplazamiento de frecuencia hacia abajo que se llama el cambio Raman. Debido a que la señal es relativamente débil, las técnicas actuales emplean la estimulación inducida por láser, con aumentos graduales de la longitud de onda del láser estimulante. Con ello, detecta los puntos en los que la señal Raman se hace evidente como picos superpuestos en la amplia fluorescencia de fondo.

Las longitudes de onda a la que se provocan estos picos son característicos de ciertos enlaces químicos, tales como C-H alifático (2939 cm^{-1}), el agua O-H (3350 cm^{-1}), y otros. Hasta la fecha, la mayoría de las aplicaciones de esta técnica en el ojo, han sido para el análisis de la estructura del cristalino. El uso de longitudes de onda de excitación cercanas al infrarrojo, es particularmente eficaz en el cristalino, debido a que estas longitudes de onda tienen mejor penetración a través de todo tipo de cristalinos.

También se está empezando a usar con el vítreo, con grandes dificultades técnicas aún, pero en el futuro podría ayudar a comprender mejor su morfología (Figura 163) (J. Sebag, 2008, 2009; J. Sebag, Nie, Reiser, Charles, y Yu, 1994).

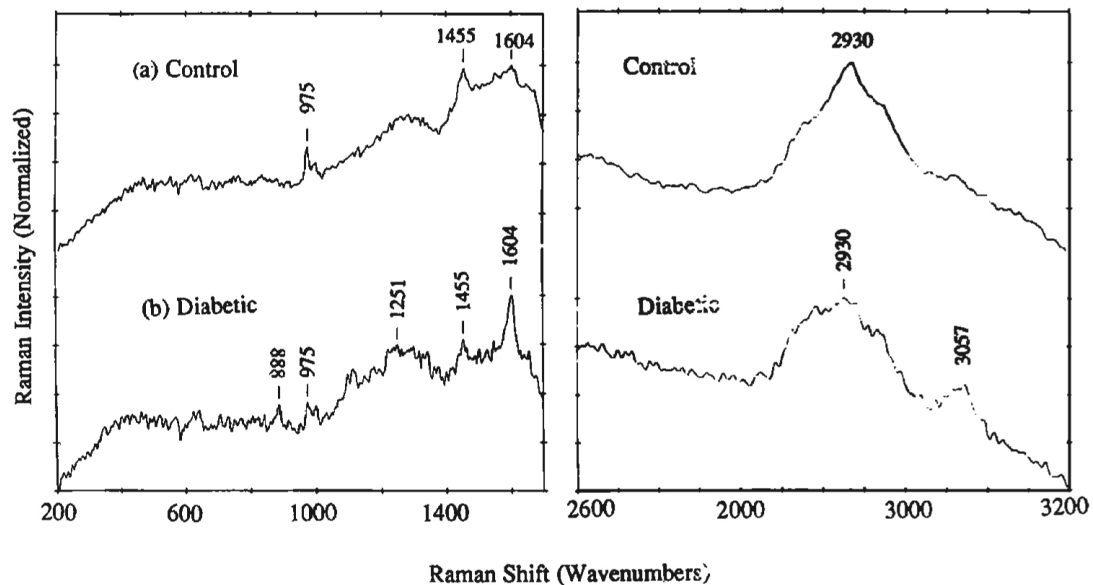


Figura 163. Espectroscopía Raman en vitreopatía diabética. Transformada de Fourier de espectros Raman (FT-RS), utilizando un láser de potencia 300 mW y diámetro del spot de 0,1 mm, en colágeno vítreo humano de control y de diabéticos. Los gráficos representan los espectros de FT-RS real de estas dos muestras. El análisis cuantitativo del área del pico en 1604 cm^{-1} mostró un aumento tres veces mayor en muestras de pacientes con diabetes en comparación con los controles. Tomado de Sebag (J. Sebag et al., 1994)

4.6.4.9. Espectroscopía de dispersión de luz dinámica

La dispersión de luz dinámica es una técnica de laboratorio que permite medir el tamaño medio (o la distribución del tamaño) de partículas microscópicas tan pequeñas como 3 nm de diámetro, suspendidas en un medio fluido y sometidas a un movimiento browniano aleatorio. La luz dispersada por un haz de láser que pasa a su través tendrá fluctuaciones de intensidad en proporción al movimiento browniano de las partículas. Debido a que el tamaño de las partículas influye en su movimiento browniano, el análisis de la intensidad de la luz dispersada produce una distribución de los tamaños de las partículas suspendidas. La luz visible procedente de un diodo láser (potencia de 50 mW) se centra en un pequeño volumen de dispersión dentro de la muestra (cristalino o cuerpo vítreo extirpado, ojo *post mortem* o vivo). La señal detectada se procesa a través de un correlador digital para proporcionar una función de autocorrelación en el tiempo (TCF). Para dispersiones diluidas de partículas esféricas, la pendiente de la TCF proporciona una determinación rápida y precisa del coeficiente de difusión de traslación de la partícula, que puede estar relacionado con su tamaño a través de una ecuación de Stokes-Einstein, siempre que la viscosidad del fluido de suspensión, su temperatura, y su índice de refracción sean conocidos. Para determinar los tamaños de macromoléculas en el cristalino y el vítreo, las constantes que se usan son: Una viscosidad de $\eta = 0.8904$ centipoises, un índice de refracción de $n = 1.333$, y una temperatura de 25° Celsius para estudios *in vitro* o *ex vivo*, y 37° C para los estudios *in vivo* (J. Sebag, 2008, 2009).

Segun Datiles (2008) los resultados fueron que esta técnica era significativamente más sensible que la fotografía Scheimpflug para detectar cambios tempranos en la estructura del cristalino (Datiles et al., 2008).

Ansari (1999, 2001) hace los primeros estudios en el cristalino y vítreo mediante una modificación de un instrumento de dispersión de luz dinámica, inicialmente desarrollado por él mismo en La Administración Nacional de Aeronáutica y del Espacio (NASA), para efectuar experimentos de física de fluidos a bordo de los transbordadores

espaciales. Sebag y Ansari usaron la sonda para obtener mediciones de todo el cuerpo vítreo. El escaneado se hizo en conjunción con un conjunto de microposicionamiento, que controla la posición del detector en los tres ejes del espacio X, Y, Z. Esto permitió mediciones semiautomatizadas de un número suficiente de sitios dentro del cuerpo vítreo —bovino y humano *post mortem* fresco—, para crear un mapa tridimensional de la distribución de los tamaños medios de partícula de macromoléculas vítreas. En definitiva, la espectroscopía de dispersión de luz dinámica explora el tamaño de las macromoléculas del cuerpo vítreo (Figura 164) (Ansari, Suh, Dunker, Kitaya, y Sebag, 2001) (Ansari et al., 2001; J. Sebag, Ansari, y Suh, 2007).

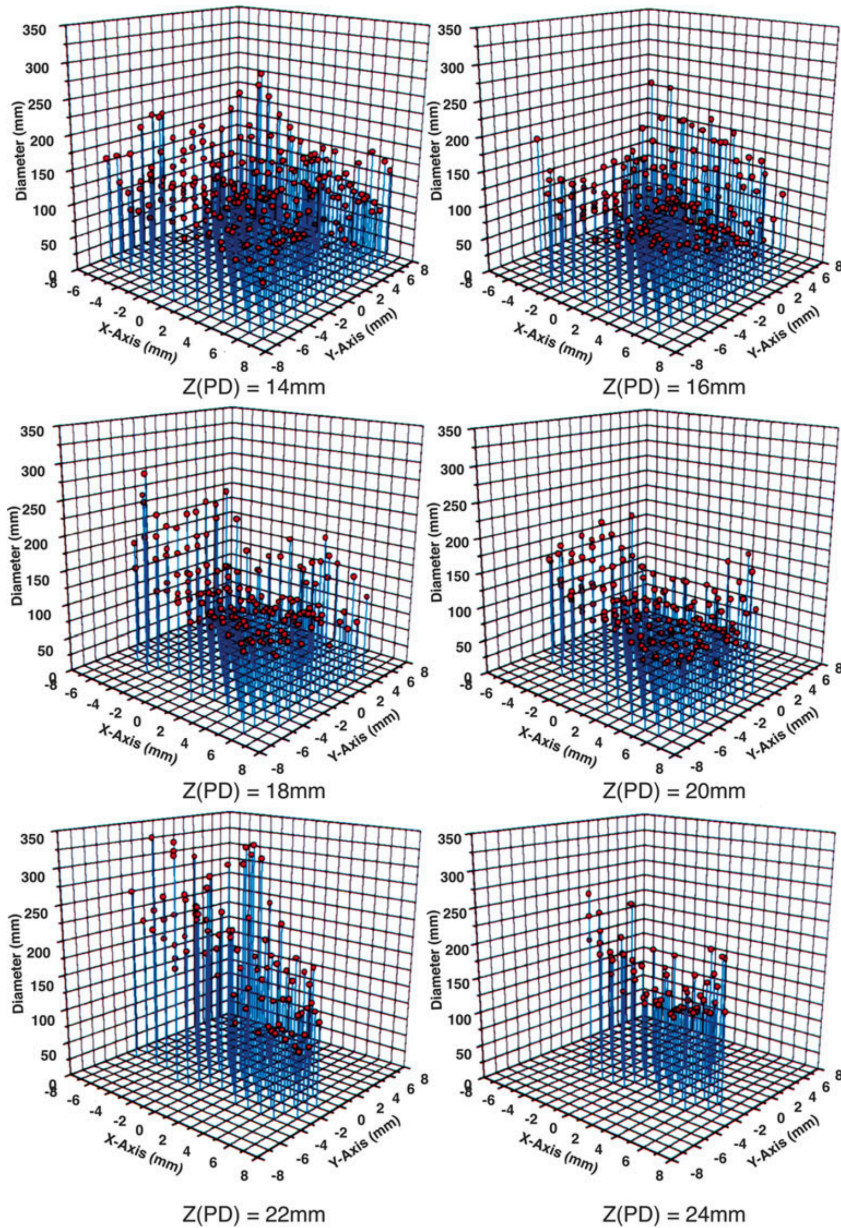


Figura 164. Análisis de dispersión de luz dinámica de la estructura vítrea in vitro. Dibujos en 3D de la medición promedio del tamaño de partículas, obtenidas a partir de vítreo bovino in vitro a diferentes profundidades a lo largo del eje óptico, medido desde la superficie frontal del cristalino. Los dibujos demuestran diferentes profundidades de medición, de 14, 16, 18, 20, 22 y 24 mm, respectivamente. Tomado de (J Sebag, Ansari, Dunker, & Suh, 1999)

5. DISCUSIÓN

5.1. LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS FLUVIALES

Poco aportan las civilizaciones antiguas al saber morfológico del cuerpo vítreo humano, salvo el probable conocimiento de su existencia, su localización intraocular y su apariencia. El Código de Hammurabi legislaba actos quirúrgicos que se ejercían sobre ojos humanos mediante lancetas que los incidían; con lo que los operadores probablemente conocían la existencia de los contenidos intraoculares, y por lo tanto, del cuerpo vítreo humano, su localización y consistencia.

Por otro lado, en el papiro de Ebers se nombra claramente la extracción de contenido intraocular líquido de ojos de cerdo para curar la ceguera, sin especificar con claridad si únicamente se usaba el humor acuoso o el vítreo, aunque probablemente se usara principalmente el vítreo, dada la cantidad mínima de acuoso que se podía obtener.

5.2. EL PERÍODO GRIEGO

Tras el ejercicio sacerdotal o empírico de los pueblos primitivos, llegó la medicina hipocrática, de la mano de la filosofía. Con ella, la medicina nace como un saber técnico, un saber racional, la primera ciencia aplicada. Aun así, la anatomía descrita en el *Corpus Hippocraticum* es primitiva, especulativa, fragmentaria y basada en la disección de animales.

Hipócrates fija el humor vítreo (o hialoides) como el órgano esencial de la visión, lo encuadra en el centro del ojo, y considera al cristalino como un mero artefacto. Esta tendencia se invirtió a partir de la aparición de la escuela de Alejandría, se reforzó con Galeno, y se perpetuó hasta el siglo XVIII por sus seguidores. Así, durante dos mil años, el cristalino fue la estructura preponderante y usualmente centrada en el globo ocular,

mientras que el vítreo fue relegado al concepto de mero relleno. Celso y Galeno nombran claramente el cuerpo vítreo y lo localizan espacialmente en el interior del ojo.

5.3. LAS CULTURAS ORIENTALES

La anatomía árabe se fundamentó principalmente en las concepciones de Galeno, gracias a la prolífica actividad traductora de las obras de los Clásicos, y además, modificada esencialmente por la especulación. Por ello, las aportaciones al conocimiento de la estructura del cuerpo vítreo fueron pobres en la cultura árabe, hecho extensible al resto de las culturas orientales.

5.4. EL RENACIMIENTO DE EUROPA

La anatomía en el Renacimiento europeo se fundamentó principalmente en la transmisión de las traducciones árabes de los clásicos en algunos monasterios, y su estudio en las primeras universidades. Además, dichas traducciones fueron objeto de la especulación. Pocas aportaciones pueden destacarse, debido a la prohibición de la disección del cuerpo humano por el cristianismo medieval imperante. Las excepciones fueron principalmente la de dos médicos: Mondino de Luzzi, que sí efectuó las disecciones y estudió el cuerpo vítreo; y Vesalio, que también lo describe en posición retrolental, pero parcamente.

Por ello, las aportaciones al conocimiento de la estructura del cuerpo vítreo fueron pobres en esta época.

5.5. LA EDAD MODERNA

Observar y estudiar el vítreo ha sido siempre un reto, debido a sus especiales características. Las primeras observaciones fueron las del anatomista con sus propios

ojos, con el estudio de tejido fresco y usualmente procedente de ovejas y otros animales.

La mayoría de los estudiosos usaban su vista en la Edad Moderna para la observación de la disección de ojos frescos. Pero ello planteaba enormes problemas y limitaba totalmente las investigaciones, por las especiales características del ojo y de su contenido.

Hubo que esperar al desarrollo tecnológico para el despegue de las investigaciones sobre el cuerpo vítreo humano. Ello incluyó el desarrollo del microscopio, la manipulación o fijación del tejido fresco y, más tarde, el desarrollo del microtomo.

Así, fue fundamental el desarrollo del microscopio compuesto, el microscopio simple, y sus mejoras técnicas, para la consecución de imágenes nítidas en esa época. Janssen, Hooke, van Leeuwenhoek y Dollond fueron los principales artífices. El microscopio compuesto se impuso finalmente como modelo de investigación rutinario hasta hoy día.

Es de justicia puntualizar aquí que la necesidad de fijar el globo ocular por su consistencia frágil, fue hecho por primera vez por Scheiner, y las primeras congelaciones por Petit. Con ello se consiguió preservar las relaciones estructurales de los globos para su disección. Ruysch fue más allá, e inició el uso de colorantes inyectados para delimitar o descubrir estructuras oculares anatómicas, idea seguida por Petit y otros.

Hay que aclarar también que los primeros cortes finos y regulares para estudio histológico no fueron desarrollados hasta 1770, y hubo que esperar a la Edad Contemporánea para el uso rutinario de buenos microtomos que ofreciesen menos artefactos y más definición.

Los cortes gruesos sin microtomo —es decir, a mano—, fueron los disponibles en toda la Edad Media, con lo que la observación microscópica se dificultaba y podía inducir a errores de interpretación, todo ello acrecentado con las aberraciones propias de los primitivos microscopios.

Los primeros estudios del cuerpo vítreo humano fueron abordados por la Escuela francesa, que se centró en el continente del cuerpo vítreo. Es Maître-Jan el primer estudioso de la corteza vítrea en la Edad Moderna y el que la delimitó con brillantez. François Pourfour du Petit se centra en el canal que lleva su nombre —y que delimita mediante el uso de aire—, en una época en la que ya se usaban fijadores tisulares e inyecciones de colorantes para el estudio anatómico. Es de destacar que el espacio en reposo es virtual, y solo mediante el uso de un artificio, el canal fue delineado por François Pourfour du Petit. Ahí se demuestra la intencionalidad de ir más allá de la mera observación, para incluir la manipulación en la búsqueda de estructuras ocultas.

El siguiente paso histórico fue el comienzo del estudio del contenido del cuerpo vítreo, honor que fue compartido entre la Escuela francesa y la incipiente Escuela alemana. Estos estudios nacieron en la Edad Media y se prolongaron hasta bien entrado el siglo XX. Así, aparecieron cuatro teorías diferentes sobre la estructura del cuerpo vítreo: la teoría alveolar de Demours, la teoría lamelar de Zinn, la teoría de sectores radiales de Hannover, y la teoría fibrilar de Bowman y Retzius. Sólo Demours y Zinn vivieron en las postrimerías de la Edad Media.

Demours estudió el cuerpo vítreo y desarrolló la primera teoría de la estructura del cuerpo vítreo en 1741, la teoría alveolar. Zinn, a su vez, describe la *zonula* que lleva su nombre; en relación con el vítreo, concibió la idea de que el contenido vítreo era una estructura lamelar en capas de cebolla. Estas dos teorías fueron seguidas y corroboradas histológicamente años después por sus seguidores.

La existencia de varias teorías podría ser explicada por la existencia de artefactos, la falta de sistematización en las investigaciones, la pobreza tecnológica existente, la variabilidad de la calidad del espécimen —condiciones *post mortem* de los globos oculares estudiados—, o la subjetividad de las interpretaciones personales de los hallazgos.

5.6. LA EDAD CONTEMPORÁNEA (A PARTIR DE 1789)

La conveniente subdivisión de la edad contemporánea que hemos realizado con relación a las investigaciones sobre la morfología del cuerpo vítreo, es una decisión subjetiva, como toda periodización histórica, y por lo tanto, sujeta a cualquier crítica constructiva. Hemos decidido hacerlo así de acuerdo con los hechos que consideramos claves y que marcan una inflexión en las investigaciones. Así, 1850 se puede considerar el año en que por primera vez la invención de un instrumento, gracias al ingenio humano, permitió el comienzo de la observación del interior del ojo humano, y por lo tanto, del cuerpo vítreo. Esta fecha marca el inicio de la irrupción de la observación del ojo *in vivo*. Por primera vez el estudioso tenía la oportunidad de observar *en el vítreo*, y también a través del vítreo, fuera de cualquier manipulación artificial. Ello fue posible gracias a la oftalmoscopia desarrollada por Helmholtz, mediante el instrumento que él mismo diseñó. Luego aparecería otro hito no menos histórico, y que también periodiza la historia de las investigaciones sobre el vítreo: La aparición de la lámpara de hendidura de Gullstrand (1911), que permitiría un estudio *in vivo* del cuerpo vítreo mediante un corte de luz y que sería el antecedente de otras técnicas de investigación vítrea.

La segunda fecha importante, 1945, tiene un componente más histórico. Justifican la elección de esta fecha para la periodización, tres conceptos importantes: El fin de la Segunda Guerra Mundial; la asociada decadencia de la Escuela alemana de oftalmología; y, finalmente, la explosión tecnológica y de investigaciones relacionadas con la morfología del cuerpo vítreo, tanto *in vivo* como *post mortem*.

Como últimas fronteras hemos querido nombrar algunas tecnologías que, o bien proceden de otras más antiguas, o son muy novedosas, o incluso muy experimentales; y que podrían aportar en el futuro nuevos datos enriquecedores sobre la estructura del cuerpo vítreo humano.

5.6.1. Los inicios histológicos (1789-1849)

El siglo XIX fue trascendental para el desarrollo de la microscopía óptica, la técnica microtómica y la de tinción. Ello impulsó las investigaciones histológicas. En esta época, por primera vez, y gracias al uso del microscopio, Hannover describe la existencia de células vítreas. El mismo Adolph Hannover es el que desarrolla, en 1845, su teoría de sectores radiales tras fijar durante varias semanas globos oculares en ácido crómico. También describió la membrana hialoidea y definió el espacio que lleva su nombre —contiguo al canal de Petit— en la región zonular. Es aquí donde Hannover describe su canal, pero en la descripción lo fusiona con el canal de Petit y lo incluye dentro de éste.

Con Hannover se observa la relativa falta de interés por el continente vítreo, ya que se necesitan más de cien años para que alguien publique una investigación sobre el *cortex* vítreo, tras Maître-Jan. Sin embargo, las investigaciones sobre el contenido fueron muy intensas y variadas. Por otro lado, las inexactitudes de Hannover con respecto a la delimitación del canal de Petit podrían explicarse por las dificultades de procesamiento de los tejidos, endurecidos por semanas de fijación o la falta de recursos tecnológicos en la época.

Bowman desarrolla la teoría fibrilar del cuerpo vítreo, pero opina que la variabilidad entre sus hallazgos y los de otros investigadores podrían ser explicados por un artefacto y no por una estructura real.

Vemos aquí la primera advertencia de Bowman, sobre la posibilidad de que lo observado tras la manipulación de los tejidos no se ajuste a la realidad, y el concepto de “artefacto” es presentado en el escenario del investigador.

5.6.2. Continuidad histológica y observación *in vivo* (1850-1945)

Respecto de las investigaciones científicas, este período se puede dividir en dos vías paralelas de gran fruto: La investigación vítrea *post mortem* y la investigación *in vivo*.

5.6.2.1. La Edad de Oro de la microscopía óptica

En el campo de la investigación *post mortem*, los estudios son preferentemente histológicos, mientras que las disecciones directas o el uso de tejido fresco ya poco aportan a la investigación del cuerpo vítreo, sobre todo según avanza la línea del tiempo. Smith (1868) y Stilling (1869) fueron de los últimos interesados en esta época en la disección de tejido fresco. Stilling, en particular, estudia el canal de Cloquet con detenimiento, y usa la observación directa y el uso de colorantes inyectados. También amplía sus estudios a niños, poco frecuente por entonces.

La mejora de la construcción de los microscopios de campo claro, y el desarrollo de los microscopios de campo oscuro, contraste de fases, ultramicroscopio y primeros prototipos del microscopio electrónico de transmisión, denotan la búsqueda de diferentes tipos de observación y una mayor resolución. Este hecho, junto con la inclusión de tejidos en parafina y celoidina, la mejora de los microtomos y el desarrollo de las tinciones, hizo alcanzar en este período la culminación a la histología mediante la microscopía óptica (su *Edad de Oro*). Los principales actores en este campo fueron Wenham, Zeiss, Abbe, Zsigmondy, Ruska, Zernike, Klebs, Duval, Schiefferdecker, His, Bohmer y Busch.

Es a partir de 1870 cuando los investigadores estudian con microscopía óptica y tinciones, todas las regiones del cuerpo vítreo; describen las estructuras fibrosas, como Retzius (1871), y también las células vítreas (Iwanoff, 1865). Se estudia intensivamente la estructura del vítreo y diferentes investigadores se adhieren a alguna de las cuatro teorías del vítreo ya explicadas previamente. Hans Virchow (1885) unificaría las dos teorías, fibrilar y alveolar, del vítreo.

En toda esta época el canal de Cloquet es objeto de enormes elucubraciones, probablemente en relación con su delicadeza extrema, a los diferentes procedimientos de estudio y la interpretación de resultados. Stilling (1869) confirma su existencia en sus detalladas investigaciones con colorantes; Retzius (1871), Iwanoff (1872) y Merkel (1874) con histología; Schaaff y Bribach (1909-1910), Dejean y Redslob (1923-1927) con inyecciones; y finalmente Ida Mann (1927) mediante histología. Sin embargo, algunos investigadores negaron la existencia del canal de Cloquet, como Wolfrum (1907), que lo consideraba artefacto de inyección traumática de colorantes. Otros estudiosos también lo negaron, como Mawas, Magitot y Behr (1912), Szent-Györgyi (1917) o Wildi (1924).

También los investigadores se centran en esta época en la membrana hialoidea, quizás por su cercanía a la retina y al cristalino. Estas estructuras comenzaban a tener gran interés debido, probablemente, al incremento de las investigaciones sobre el sistema nervioso, y al aumento de procedimientos quirúrgicos del segmento anterior. Así, Wieger (1883) describe el ligamento que lleva su nombre. Su tesis fue olvidada durante muchos años (Albrecht y Eisner), y su estructura no fue muy estudiada hasta el advenimiento de la cirugía intracapsular y los problemas asociados (D. Vail), lo que hizo que esta estructura pudiese ser redescubierta y confirmada en el siglo XX. Berger (1887) describe el espacio retrolental que lleva su nombre. Salzmann (1912) y Elschnig (1901) se centran en el *cortex* vítreo y la limitante interna de la retina. Salzmann fue un prolífico investigador del cuerpo vítreo; en particular la base vítrea, que definió claramente.

Otro investigador importante en esta época fue Szent-Györgyi, que en 1913 comenzó brillantes estudios sobre el vítreo. Confirmó a Virchow en su teoría dual de la estructura del vítreo e introdujo la idea de la senescencia como factor modificador de la estructura del vítreo humano. Finalmente, Baurmann (1922) confirma la existencia de una estructura fibrilar del cuerpo vítreo con el ultramicroscopio, hecho confirmado por otros estudios posteriores.

Otra línea paralela fue la investigación sobre el origen embriológico de los componentes del cuerpo vítreo. Los investigadores desarrollarían diferentes teorías y pugnas durante los siguientes años.

Así, R. Virchow (1852) opinó que el vítreo es mesodérmico en origen. Schwalbe (1874), Kessler (1877) y otros, apoyaron las ideas de Virchow. A comienzos del siglo XX, Spampiani y Bertacchini lucharon por dos teorías opuestas sobre el origen mesodérmico de las células vítreas, la local y la circulante. Tornatola (1897) da un giro radical a las hipótesis previas y desarrolla la idea del origen ectodérmico del vítreo. Luego, Van Pée unifica las teorías y opina que el vítreo tiene origen ectodérmico y mesodérmico. Von Szily (1908) confirma los descubrimientos de Van Pée. Finalmente, Jokl (1927) y Seefelder (1930) opinan que el vítreo tiene una procedencia ectodérmica dual.

Todos los estudios *post mortem* comenzaron a ser puestos en entredicho o incluso negados a partir de los años veinte. Así, Wildi (1924) rechaza la existencia del canal hialoideo; Greef (1927) no cree en la existencia de las células vítreas; Duke-Elder (1929), opina que el cuerpo vítreo no tiene estructuras microscópicas reales, y que su observación obedece a la precipitación proteica; Redslob (1931) y Strömberg (1931), creen que las descripciones previas son meros artefactos procedentes de los fijadores tisulares usados. No está claro si la influencia de la aparición de la lámpara de hendidura y la biomicroscopía *in vivo*, así como las descripciones derivadas, pudieron influir en el planteamiento negacionista de todos estos investigadores.

En particular, sobre la base de datos físico-químicos sobre geles, existentes en su época, un importante oftalmólogo llamado Duke-Elder, rechazó categóricamente la existencia real de una estructura del vítreo, con lo que la investigación puramente morfológica se frenó durante algunos años.

Aún así, las conclusiones sobre artefactos de Redslob y Strömberg y la hipótesis de Duke-Elder impulsaron, a un puñado de investigadores interesados en aclarar las dudas existentes, a iniciar una nueva era en el estudio de laboratorio del vítreo —a

partir de los *años cuarenta*—, donde se comenzaron a implementar nuevas técnicas que estudiaban el vítreo intentando evitar artefactos de fijación, es decir, en fresco.

Aquí se puede observar que hay una advertencia al final de cada periodización, sobre la existencia de artefactos que induzcan conceptos erróneos sobre la estructura del cuerpo vítreo. Bowman ya lo hizo al final del período 1789-1849.

5.6.2.2. La irrupción del oftalmoscopio.

Las propiedades ópticas del ojo que permiten la formación de imágenes, también impidieron durante milenios la inspección directa del vítreo y la retina. Tras infructuosos o aparatosos intentos, fue Helmholtz (1850) el que desarrolló el primer instrumento práctico para observar el interior del ojo humano. En sí, el aparato no permitía un estudio detallado de la estructura del cuerpo vítreo, pero fue un primer gran paso para el desarrollo de una nueva idea, explorar el interior del ojo humano *in vivo*.

La segunda vía paralela fue, por lo tanto, la investigación *in vivo*. Al tiempo del uso del microscopio y las técnicas *post mortem* de estudio del cuerpo vítreo humano, es a partir de mediados del siglo XIX cuando irrumpe la observación *in vivo* con los importantes avances técnicos del oftalmoscopio y la lámpara de hendidura.

Estos avances supusieron una inflexión en las investigaciones de la morfología del vítreo, ya que los artefactos técnicos de fijación desaparecen. Sólo la interferencia del envejecimiento y la enfermedad, si no se reconocen, pueden contaminar los conceptos puros acerca de la morfología del vítreo.

De forma paradójica, algunas de estas alteraciones patológicas pueden ayudar a delinear *in vivo* la estructura del vítreo humano. Así, en el desprendimiento vítreo anterior podemos observar el “asa de cubo” que en parte representa a la base vítrea; en el desprendimiento vítreo posterior, el anillo de Vogt y Weiss que representa el engrosamiento y fijación de la hialoides posterior a la cabeza del fascículo óptico. También los efectos de ocupación con sangre en la cavidad vítrea y sus patrones de distribución, permiten desvelar espacios anatómicos virtuales.

5.6.2.3. La aparición de la lámpara de hendidura.

Es a partir de 1911 cuando un brillante oftalmólogo, Allvar Gullstrand, desarrolla la lámpara de hendidura, y mediante el uso de cortes de luz, podía estudiarse el vítreo con detenimiento. Así, ya en 1912 describe que el vítreo *in vivo* está formado por membranas constituidas por un entramado reticular. Fue realmente un gran avance para la investigación en la estructura del cuerpo vítreo humano. Muchos investigadores y técnicos (Nernst, Henker, Czapski, Abbe) la mejoraron hasta las actuales lámparas de hendidura, tras añadir o modificar piezas. Con ella, muchos investigadores y médicos oftalmólogos (Gullstrand, Erggelet, Koeppe, Koby, Baurmann y Dejean) han descrito variados patrones morfológicos del cuerpo vítreo a nivel anterior, ya que sólo el vítreo anterior podía ser alcanzado por la lámpara de hendidura de aquella época. Como es usual, la tecnología existente limita las investigaciones científicas.

Estas descripciones se disparan y alcanzan una excelente calidad y variedad a partir de 1945, gracias a la innovación tecnológica, como la adición de lentes especiales o la mejora de la iluminación de la lámpara. Ello permitió poder alcanzar todo el eje óptico del vítreo —desde la hialoides anterior hasta la posterior—, así como la retina y la cabeza del fascículo óptico, como veremos más adelante.

5.6.3. Avances *in vivo* y nuevas técnicas (Después de 1945)

5.6.3.1. La excelencia en la exploración del vítreo *in vivo*.

La oftalmoscopia directa, a pesar de las innovaciones tras la Segunda Guerra Mundial, poco pudo aportar al conocimiento de la morfología del cuerpo vítreo. Lo mismo podemos concluir con la oftalmoscopia indirecta, aunque pudo ofertar una observación *in vivo* de la morfología de la base vítrea y de la periferia vítrea cercana. La biomicroscopia con lámpara de hendidura vuelve a ser la técnica reina en este terreno. La adición de lentes especiales (Goldmann, El-Bayadi, Mainster) amplía los estudios del

vítreo humano. Grandes autoridades se entregan a escrutar el vítreo *in vivo*. Así, Alfred Vogt (1942) describe el canal hialoideo y confirma su existencia; Goldmann (1954, 1957) consigue evaluar el vítreo posterior con su aportación denominada *lente de tres espejos*; Berliner (1949) describe lamelas flotando en áreas ópticamente vacías; Vogt describe una lamela específica, que denominó *plicata*. Busacca (1957) hizo una compleja descripción del cuerpo vítreo en sistemas, e incluyó la *plicata* de Vogt. Busacca, Rosen, Wybar y Hilding se centraron también en el vítreo anterior y en el estudio de la membrana hialoidea. Todos reconocían estructuras reales y observadas previamente con la histología, como el espacio de Berger.

Las innovaciones de la lámpara de hendidura, así como nuevas lentes y fuentes de luz, han permitido un estudio profundo de la estructura vítrea, con diferentes descripciones basadas según la interpretación del autor o las variaciones del ojo del paciente; pero con fronteras no nítidas entre el vítreo sano y el senescente.

La variedad de descripciones en la exploración *in vivo*, a pesar de estar exenta de artefactos, llevó a investigadores a la transición hacia nuevas técnicas, que fueron principalmente: La microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura, las cromodisecciones, así como estudios microscópicos y de laboratorio avanzados; todo ello considerado técnica *post mortem*. Con estos esfuerzos se pretendía dilucidar la existencia y la forma de la estructura del cuerpo vítreo, que de ninguna manera —y basándose en los hallazgos previos de centenares de investigadores meticulosos y técnicas variadas—, se le podía negar.

5.6.3.2. La microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura.

Las primeras observaciones mediante ultramicroscopio y microscopio de campo oscuro con luz en hendidura fueron hechas por Goedbloed (1934), así como por Friedenwald y Stiehler (1935), y fueron para negar la existencia de membranas, fibras o lamelas en el concepto histológico *sensu stricto*, sino sólo fibrillas formadas por una proteína residual o vitreína. Confirmaron la existencia del canal de Cloquet.

Luego Pau (1951) usó cuerpos bovinos y los estudió mediante microscopía de campo oscuro con luz de hendidura, y sí delimitó una red de fibrillas que formaban lamelas, en un diseño similar al descrito histológicamente por Straub en 1888.

Eisner (1973), mediante el uso de microscopía de campo oscuro, y con el uso de disecciones excepcionalmente cuidadosas, aisló cuerpos vítreos frescos humanos y animales, y los estudió en condiciones técnicas cuasi perfectas, optimizando la observación y minimizando los artefactos.

Con ello, Eisner desarrolló una nueva visión de la estructura del cuerpo vítreo en la que introduce conceptos claros, como *tractae* que atraviesan el cuerpo vítreo de delante atrás —cintas más densas que delimitaban zonas vítreas—; así como *Lücken*, que se conocen como canales o lagunas vítreas, en forma variada y conectadas con la superficie retiniana —y relacionados con cambios estructurales ontogénicos—. Además, describió las variaciones filogénicas dentro de su teoría general de la estructura del cuerpo vítreo. Sus aportaciones son de gran importancia en la historia de la anatomía del vítreo.

Sebag (1985) usa una técnica similar de exploración que Eisner. Describe fibras que recorren el vítreo anteroposteriormente, pero niega la existencia de lamelas, tractos o lagunas. Concluye que las fibras observadas se corresponden con las fibrillas de colágeno, y que se hacen patentes en los estudios gracias al envejecimiento o a cambios en la concentración del colágeno, ácido hialurónico y agua vítreos. La misma hipótesis la aplicó a los hallazgos de Eisner en relación con sus *tractae* y *lücken*. La única estructura de la que Sebag reconoce su existencia clara, desde el nacimiento, es el canal de Cloquet.

Kishi y Shimizu (1990) demuestran la bolsa vítrea precortical posterior mediante microscopía de campo oscuro con luz en hendidura, y también mediante otras técnicas. Consideran que en principio es fisiológica, pero con el envejecimiento o vítreos patológicos, se expande y se delimita claramente. Otros autores, mediante técnicas avanzadas, han verificado su existencia.

5.6.3.3. Las cromodisecciones.

Las cromodisecciones *post mortem* tuvieron el antecedente de Oksala (1954), que estudió ingeniosamente el cuerpo vítreo, bien con el uso de la velocidad de caída de partículas de mercurio en la red fibrilar de vítreos frescos, bien con la tinción del vítreo tras congelación a temperatura crítica de -12° Celsius. Concluyó que hay una red fibrilar clara.

Worst (1977) introduce una nueva inflexión en el estudio de la estructura del cuerpo vítreo humano. Al igual que Eisner, desarrolla una técnica depurada y crea otra teoría general de la estructura del cuerpo vítreo, que él mismo compatibiliza con hallazgos previos de otros investigadores.

Así, Worst diseca cuidadosamente cuerpos vítreos frescos humanos e inyecta colorantes especiales, con los que delinea una compleja estructura con un *cortex* y una parte central más fluida. El *cortex* y la región central se unen mediante septos. Así, el vítreo se compone de partes “sólidas” (*cortex*, *septa* y paredes cisternales) que rodean partes más “líquidas” (canales, cisternas y espacios). En secciones paralelas ecuatoriales, el cuerpo vítreo semeja una naranja cortada. Considera que las observaciones de Eisner son reales —a diferencia de Sebag—, e identifica los *tractae* de Eisner con las paredes de lo que denomina cisternas y bursae.

Eisner (1982) finalmente, usa la cromodisección para hacer un estudio definitivo sobre la *zonula*, una estructura realmente no vítrea, pero sí profundamente relacionada con ella. Creó, de nuevo, una nueva teoría general de la estructura de la hialoides anterior y la *zonula*, y corroboró la existencia del ligamento de Wieger y los hallazgos de Zinn.

5.6.3.4. Los estudios microscópicos y de laboratorio.

Los estudios microscópicos y de laboratorio han sido, desde 1945, un cúmulo creciente de investigaciones. Este periodo de postguerra comienza con el declive de la Escuela alemana y sus antaño formidables universidades, y el traslado del poder de investigación básica a Estados Unidos, preferentemente.

Minsky (1942) y Derrick Vail (1957) investigan mediante disección clásica y correlación histológica el ligamento hialoideocapsular. Más adelante, Schnitzler, Süveges y Racz en 1972 estudian el ligamento de Wieger, lo delinean y describen su historia natural. Davanger lo estudia en 1975 mediante microscopía electrónica de barrido.

Ida Mann (1964) confirma el espacio real entre el ectodermo de superficie y el neural, detecta las posibles fibras de Tornatola y también describe la interfase vítrea entre el vítreo primario y el secundario. Spencer (1985) confirma los procesos fibrilares de Tornatola, delimita su alcance y los considera compuestos de colágeno.

A nivel técnico, comienza el uso cada vez más rutinario del microscopio electrónico, una nueva ventana abierta al estudio de los más delicados detalles ultraestructurales del vítreo (Ruska, 1939, 1942).

En los *años cincuenta*, muchos investigadores usan la microscopía de campo claro, oscuro, de contraste de fases y la correlación con el novedoso microscopio electrónico. Así demuestran, en vítreos frescos de animales y humanos, la existencia de fibrillas vítreas, como Schwarz y Schuchardt (1950), Bembridge, Crawford y Pirie (1952), Grignolo (1952) o Rossi (1953-55). Debemos apuntar aquí que uno de los discípulos de Duke-Elder, Rossi —en 1953—, corrobora la existencia de fibras vítreas, pero aclara que sólo se hacen patentes a los 40-50 minutos de observación; y lo atribuye a precipitación proteica, con lo que apoya a Duke-Elder en sus afirmaciones previas.

El microscopio electrónico comenzó a dilucidar las estructuras de las fibras vítreas y zonulares, y la morfología de las células vítreas, con lo que confirmó las

investigaciones previas en muchos aspectos. Así, Szirmai y Balazs (1958) confirman la existencia de las células en el cuerpo vítreo y comentan su origen variado. O’Rahilly y Meyer (1960) confirman la existencia de las fibras de Tornatola, antes denostadas por Duke-Elder y otros seguidores. También, gracias a Balazs, se pudo observar la delicada organización ultraestructural del vítreo y realiza una correlación bioquímica con los incipientes hallazgos de la época (Balazs, 1960). Fine y Tousimis (1961) estudian la organización en patrón paralelo de las fibras del *cortex* vítreo.

Gracias a los clásicos estudios de Hogan (1963), se comienza a observar una alta correlación entre la microscopía óptica de campo claro y la electrónica de transmisión, que además aclara algunas dudas previas. En particular, Hogan corrobora la existencia de la interfase vitreoretiniana y estudia su morfología.

La *zonula*, la interfase vitreoretiniana y, finalmente, las células vítreas y sus orígenes y funciones, son temas recurrentes en la investigación con microscopía electrónica a partir de los *años setenta*. De hecho, los conocimientos actuales de la ultraestructura del vítreo se basan en los esfuerzos de muchos investigadores, como Hogan, Wolter, Balazs, Osterlin, Teng, Gloor, Rohen, Vrabec, Foos, Gartner, Schwarz, Faulborn, Jerdan, Heegaard y otros.

Ya a nivel molecular, el microscopio electrónico con muy alta resolución y las técnicas de difracción de rayos X, han permitido demostrar la organización molecular del cuerpo vítreo. Francois (1970), y Hogan, un año después, estudian el colágeno y su estriación. Smith (1976) y Mark (1977) definen al vítreo secundario esencialmente formado por colágeno II. En 1978, Comper y Laurent, confirman los hallazgos previos de Meyer, Palmer y Balazs sobre la existencia y configuración del ácido hialurónico dentro del cuerpo vítreo.

En los *años ochenta*, asistimos a una vuelta de los investigadores al estudio de la estructura del cuerpo vítreo con pocos aumentos, mediante innovaciones como la de la técnica de fijación ultralenta de Faulborn en 1982 —para evitar el efecto contractivo y de artefacto de la deshidratación rutinaria del vítreo—. Esto, combinado con la imbibición en celoidina, confirmó la presencia de lamelas anteroposteriores. También

confirmó los hallazgos de Szent-Györgyi, y la existencia de “sacos y espacios” similares a los descritos por Busacca.

En 1986 y posteriormente, Kishi, Demaria y Shimizu hicieron una correlación entre microscopía electrónica de barrido, tinciones y observación con lámpara de hendidura, de la existencia de la pared posterior de la bolsa vítrea precortical posterior.

LI Los (1999, 2008) prefijó cuerpos vítreos en glutaraldehído y rojo rutenio, y encontró similares hallazgos a los de Faulborn: Lamelas radialmente orientadas y que limitan estructuras similares a túneles de recorrido espiroideo del cuerpo vítreo en dirección anteroposterior. También verificó los hallazgos previos de Busacca de “sacos y espacios” pero en una localización más anterior.

A partir del año 2000, las investigaciones sobre el cuerpo vítreo se orientan al nivel bioquímico y biofísico, lejos de los objetivos de esta tesis. Sin embargo, al mismo tiempo se aprecia un renovado interés sobre el campo embriológico del cuerpo vítreo. Así, Ogawa (2002), Sakamoto (2003, 2011), Qiao (2005) y Lutty (2010) se centran en el origen de los hialocitos.

Destacar aquí (1989) el desarrollo del primer microscopio de fuerza atómica, invención hecha unos años antes por Gerd Binnig (1986). Este valioso instrumento, que puede usarse en muestras frescas y sin fijación, ha confirmado las sospechas de artefactos con la microscopía convencional. Según Candiello (2007, 2010), se puede estimar que las medidas de las técnicas de microscopía rutinarias son entre dos y cuatro veces menores que las mediciones con el microscopio de fuerza atómica. La explicación podría ser que la deshidratación produce una dramática contracción del tejido de al menos un 50%, y por lo tanto, todas las medidas existentes hasta la aparición del microscopio de fuerza atómica pueden ser falsas en defecto. Candiello vuelve a remarcar la existencia de los artefactos en la investigación básica, como previamente lo hicieron Bowman o Redslob. Ello probablemente impulsará la búsqueda de novedosas técnicas de investigación del cuerpo vítreo que eviten artefactos.

5.6.4. Últimas fronteras

Algunas técnicas novedosas o experimentales podrían ayudar a comprender la estructura del cuerpo vítreo humano. Sobre todas ellas, aquí destacamos las que actualmente podrían ser usadas para las investigaciones morfológicas.

Así, la endoscopía, aunque de baja resolución, puede ofrecer una imagen *in vivo* de la disposición estructural de la base vítrea y la *zonula* cercana. Las nuevas lentes de vitrectomía con lámpara de hendidura podrían ofrecer una imagen *in toto* del vítreo *in vivo* y similar a la microscopía de hendidura de campo oscuro. La adición de contrastes como los usados en la cromovitrectomía, podría ofrecernos imágenes claras de la estructura del cuerpo vítreo sano.

La tomografía de coherencia óptica, de gran resolución, puede ayudarnos a comprender mejor la estructura de la interfase vitreorretiniana humana; e incluso mediante técnicas experimentales, como por ejemplo el uso de nanobastones de oro, se pueden delinear las estructuras fibrilares del cuerpo vítreo con claridad, incluso en animales recién nacidos.

6. CONCLUSIONES

Una vez expuestos, desarrollados y analizados los aspectos más representativos de la evolución histórica de las investigaciones sobre la morfología del cuerpo vítreo humano en la Edad Contemporánea, podemos deducir las siguientes conclusiones:

1. Antes de la Edad Moderna, poco o nada se aporta, salvo el conocimiento de la existencia del humor vítreo, su relación con el fenómeno de la visión, su localización intraocular retrolental y su consistencia usualmente gelatinosa.
2. Hubo que esperar a la Edad Moderna para detectar las primeras investigaciones reales sobre la estructura del cuerpo humano, gracias a las Escuelas francesa (Maître-Jan, Petit, Demours) y alemana (Zinn).
3. Es a partir del desarrollo tecnológico del microscopio, la fijación del tejido fresco y, más tarde, el desarrollo del microtomo, cuando realmente se empieza a estudiar la estructura del cuerpo vítreo humano.
4. A partir de la Edad Moderna, y hasta bien entrada la Edad Contemporánea, se desarrollaron cuatro teorías diferentes sobre la estructura del cuerpo vítreo: La teoría alveolar de Demours, la teoría

lamelar de Zinn, la teoría de sectores radiales de Hannover, y la teoría fibrilar de Bowman y Retzius. La existencia de varias teorías podría ser explicada por los artefactos, la pobreza tecnológica existente, las condiciones *post mortem* de los globos oculares o la subjetividad de las interpretaciones.

5. La Edad Contemporánea es la época en que las investigaciones sobre el cuerpo vítreo se incrementan de manera apreciable; en particular, a partir de 1945, donde el crecimiento es prácticamente exponencial.
6. La novedosa periodización de la Edad Contemporánea desarrollada en esta tesis, en relación con las investigaciones vítreas, se basa en dos fechas claves: La primera es 1850, en la que por primera vez se da el paso de explorar el interior del ojo humano y el vítreo *in vivo*, mediante ingenios ópticos como el oftalmoscopio y, más adelante, la lámpara de hendidura; por último, 1945, año en el que las investigaciones se disparan y se comienzan a desarrollar nuevas técnicas enriquecedoras para la comprensión de la estructura del vítreo, amén del declive investigador de la Escuela Alemana y el auge de Estados Unidos.
7. En los inicios histológicos contemporáneos (1789-1850), y gracias al uso del microscopio, Cloquet (1818) describe el canal que lleva su nombre. Luego, el gran investigador Hannover (1845) describe la existencia de células vítreas por primera vez, desarrolla la teoría de sectores radiales, y delimita la membrana hialoidea y el espacio que lleva su nombre —contiguo al canal de Petit, en la región zonular—.

Bowman también hace grandes aportaciones y advierte de los artefactos.

8. El año 1850 es el inicio histórico de la exploración del vítreo *in vivo* gracias al oftalmoscopio de Helmholtz, aunque el desarrollo de la óptica daría paso poco después (1911) al gran instrumento para el estudio del cuerpo vítreo, sin artefactos de fijación: La lámpara de hendidura de Gullstrand (1911).
9. Entre 1850 y 1945, se observan dos líneas de investigación paralelas: La primera es la de estudios *post mortem*, es decir, la Edad de Oro de la histología —gracias al desarrollo tecnológico y al afán investigador—; la segunda es el inicio y desarrollo de la observación *in vivo* del cuerpo vítreo humano.
10. Muchos histólogos investigarían sobre la estructura del contenido vítreo —a veces con contradicciones o grandes enfrentamientos—, en particular con respecto al canal de Cloquet, la corteza vítrea, el vítreo medular, o el origen embriológico del vítreo. Este periodo histológico termina con los elegantes estudios de Szent-Györgyi (1917) que apoyan las ideas de Retzius, Hannover y la teoría fibrilar de Bowman.
11. Entre 1924 y 1931 una miríada de investigadores rechaza los resultados de los estudios *post mortem* acerca de la estructura del vítreo y su contenido celular; creen que las descripciones previas son meros artefactos procedentes de los fijadores tisulares usados. Quizás la emergencia de las exploraciones *in vivo* influyeran en el planteamiento de sus afirmaciones, aunque no está claro.

12. Tras el descubrimiento y aplicación del oftalmoscopio y sus variantes, que fue un hecho simbólico —poco pudo aportar a las investigaciones—, se desarrolló la lámpara de hendidura, de acuerdo con la aplicación óptica de los principios ya desarrollados por Helmholtz y otros, y fue realmente el instrumento clave. Entre 1911 y 1945, las investigaciones sólo podían realizarse en el vítreo anterior, por meras limitaciones técnicas. Pero es a partir de 1945, con el desarrollo de lentes especiales como la de *tres espejos* de Goldmann, cuando se alcanza a explorar todo el vítreo contenido en el eje óptico. La variabilidad de los globos estudiados, la posible contaminación con procesos patológicos, los problemas técnicos de las primeras lámparas de hendidura o la subjetividad de la interpretación de los hallazgos, abocó a gran variedad de descripciones; y obligó a los investigadores a innovar en nuevas técnicas de estudio más objetivas.

13. También es a partir de 1945 cuando aparece la microscopía de hendidura de campo oscuro; fue desarrollada a partir de los principios de la lámpara de hendidura, pero aplicada a ojos frescos *post mortem*. Con ella, Eisner (1973) desarrolla una teoría general de la estructura del cuerpo vítreo, bastante sólida y brillante. Gracias a la depuración extrema de la técnica y a la gran capacidad de observación, pudo por fin sistematizar los hallazgos y extenderlos a todas las edades y a otras especies animales. Define estructuras especiales como los *lücken* y los *tractae*, conceptos vertebradores de su teoría. Otro investigador, Sebag (1985), disiente de sus hallazgos y niega la existencia de estructuras de tipo histológico como tractos o lagunas, con lo que reduce sus observaciones al canal de Cloquet como única estructura heterogénea real. Sebag también niega la existencia de fibras vítreas fisiológicas, y

crea que son mera condensación patológica a causa de alteraciones bioquímicas o desgaste vital.

14. Las cromodisecciones de tejido fresco *post mortem* fueron otra de las novedosas técnicas desarrolladas. Worst (1977), al igual que Eisner, desarrolla una técnica depurada y crea otra teoría general de la estructura del cuerpo vítreo. Diseca cuidadosamente cuerpos vítreos frescos humanos e inyecta colorantes especiales, con los que delinea una compleja estructura. Así, el vítreo se compone de partes más bien sólidas (*cortex*, *septa* y paredes cisternales) que rodean partes más bien líquidas (canales, cisternas y espacios). Identifica los *tractae* de Eisner con las paredes de lo que denomina cisternas y *bursae*.
15. Las contribuciones de Worst, de la misma manera que Eisner, son puntos de inflexión sobre estas investigaciones, debido a que ofrecen una visión alternativa mediante el uso de técnicas depuradas e ingeniosas, y que llegan a ser complementarias o incluso suplementarias. Con ello, aportan solidez a la idea general de que el cuerpo vítreo podría tener una estructura definida, compleja y altamente especializada para el desarrollo de sus funciones.
16. A partir de 1945, los estudios microscópicos y de laboratorio se disparan exponencialmente. Una de las claves, aparte del desarrollo de postguerra, fue la aparición del microscopio electrónico. El uso de este poderoso instrumento permitió estudiar a fondo la estructura fina del vítreo y la *zonula*, en embriones y adultos. En particular, los estudios se centraron en las fibrillas y células vítreas, el *cortex* y la interfase vitreoretiniana, la *zonula*, y la organización supramolecular. Si antes de 1960 la correlación de los resultados del microscopio electrónico se

hacia con estudios de tejido fresco bajo microscopía de contraste de fases o de campo oscuro, es a partir de 1970 cuando se correlaciona con investigaciones en bioquímica y biofísica.

17. A partir de 1980 los investigadores vuelven a estudiar el vítreo bajo pocos aumentos —con estereomicroscopios o microscopía de campo claro—, pero con novedosos tratamientos de los tejidos, como la fijación ultralenta de Faulborn (1982), o la prefijación de Los (1999). Los dos investigadores confirmaron los hallazgos de Szent-Györgyi, es decir, lamelas radialmente orientadas y que limitan estructuras similares a túneles, que recorren el cuerpo vítreo en dirección anteroposterior. También verificaron los hallazgos previos de Busacca de “sacos y espacios”.
18. A partir del año 2000, las investigaciones sobre el cuerpo vítreo se orientan al terreno bioquímico y biofísico, fuera de los objetivos de esta tesis. Destacar, sin embargo, el descubrimiento del primer microscopio de fuerza atómica, que puede usarse en muestras frescas y sin fijación. Este aparato ha confirmado las sospechas de artefactos con la microscopía convencional, lo que incluye una reducción de los tejidos por deshidratación y con una dramática contracción del tejido de al menos un 50%. Por lo tanto, todas las medidas existentes en los últimos doscientos años pueden ser falsas.
19. Destacar también, para terminar, la aparición del tomógrafo de coherencia óptica —de resolución casi histológica—, que permite estudiar el vítreo posterior *in vivo*, y posiblemente, en el futuro pueda aplicarse a todo el eje óptico del cuerpo vítreo.

7. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Se presenta aquí la tesis doctoral titulada “Evolución histórica de las investigaciones sobre la morfología del cuerpo vítreo humano en la Edad Contemporánea”. Se trata de un estudio pionero —en la línea del tiempo— sobre los descubrimientos más importantes en la estructura del cuerpo vítreo humano, donde se lleva a cabo una innovadora periodización histórica orientada al desarrollo de las investigaciones.

Debido a que el cuerpo vítreo es prácticamente transparente y está basado en una estructura fina y discreta, ha sido una parte del cuerpo humano difícil de estudiar y comprender. Además, al estar incluido dentro del ojo humano, ha habido grandes dificultades para su acceso *in vivo*.

Sin embargo, con el avance en la microscopía y las técnicas histológicas, es a partir de mediados del siglo XIX cuando se comienza a estudiar con interés su morfología. Por otra parte, con la influencia de las primeras observaciones de la patología del vítreo y la retina utilizando el oftalmoscopio, y el desarrollo de la lámpara de hendidura, emergieron nuevas interpretaciones de la morfología *in vivo* desde el final de la Gran Guerra (1918). En particular, es a partir de 1945 cuando la investigación sobre esa estructura comenzó a ser numerosa, profunda y a dar sus frutos.

Después de una búsqueda exhaustiva, no pudimos encontrar ningún trabajo, ya sea en libros o como tesis doctoral, que se haya centrado exclusivamente en la anatomía del cuerpo vítreo y que lo haga desde un punto de vista histórico, especialmente desde la segunda mitad del siglo XIX hasta hoy. Es por ello que creemos

conveniente dirigir nuestros esfuerzos para crear un estudio que aborde ampliamente el tema.

OBJETIVOS

Se intenta conseguir una visión general de los hallazgos sobre el cuerpo vítreo humano en la línea de tiempo. Para eso necesitamos saber, a lo largo de la historia, cuáles son los datos más importantes sobre el tema, con un enfoque centrado en la Edad Contemporánea. Después, podremos analizar el conocimiento más importante que se tenía y comprenderlo en relación con la época, y también centrarnos en el desarrollo técnico de las herramientas que permitieron la observación de la morfología del vítreo humano.

Por último, tratar de entender el concepto actual de la morfología del vítreo humano como una síntesis evolutiva de la acumulación de esfuerzo intelectual y técnico en la historia. Y más allá, aprender las lecciones de la historia, para su aplicación a futuras investigaciones.

RESULTADOS

Hipócrates estableció el humor vítreo (o hialoides) como el órgano esencial de la visión, y lo localizó en el centro del ojo. Esta tendencia se revirtió después de la aparición de la Escuela de Alejandría, fue reforzada con Galeno, y se perpetuó hasta el siglo XVIII.

La anatomía del Renacimiento de Europa se basó principalmente en la transmisión de las traducciones al árabe de los clásicos. Por otra parte, estas traducciones fueron objeto de especulación.

De todas formas, las técnicas de microscopía de luz y otras afines, como la manipulación o la fijación de tejido fresco y el desarrollo ulterior del microtomo, fueron claves para los primeros descubrimientos. Los primeros estudios del cuerpo vítreo

humano fueron abordados por la escuela francesa (Maître-Jan se centró en el *cortex* vítreo, y François Pourfour du Petit lo hizo en el canal que lleva su nombre). El siguiente paso histórico era el comienzo del estudio del contenido del cuerpo vítreo. Así, cuatro diferentes teorías surgieron para la explicación de la estructura vítrea: La teoría alveolar de Demours, la teoría lamelar de Zinn, la teoría de los sectores radiales de Hannover, y la teoría fibrilar de Bowman.

Adolph Hannover desarrolló, en 1845, su teoría de sectores radiales. También describió la membrana hialoides y definió el espacio que lleva su nombre. Bowman desarrolló la teoría fibrilar del vítreo, pero creía que la variabilidad entre sus resultados y los de otros investigadores podría explicarse por un artefacto y no a una estructura real.

Es a partir de 1870 cuando los investigadores estudiaron con microscopía óptica y tiñeron todas las regiones del vítreo: Se describieron estructuras fibrosas, conocidas como *fibras de Retzius* (1871), y también células vítreas (Iwanoff, 1865). Hans Virchow (1885) unificó las dos teorías estructurales del vítreo, fibrilar y alveolar.

En cuanto al canal de Cloquet, sólo algunos investigadores aceptaron su existencia como estructura anatómica. Wieger (1883) describió el ligamento que lleva su nombre. Berger (1887) también estudió el espacio retrolental que lleva su nombre. Salzmann (1912) se centró en el *cortex* vítreo y la membrana limitante interna de la retina. Szent-Györgyi (1917) confirmó a Virchow en su doble teoría de la estructura del vítreo, e introdujo la idea de la senescencia como un factor de modificación de la estructura del vítreo humano.

Otra línea paralela fue la investigación sobre el origen embrionario de los componentes del vítreo. Los investigadores desarrollan diferentes teorías y luchan por ellas durante los siguientes años.

Así, R. Virchow (1852) consideró que el vítreo era mesodérmico en origen. Schwalbe (1874), Kessler (1877) y otros, apoyaron las ideas de Virchow. Pero Tornatola (1897) dio un giro radical a las hipótesis anteriores y desarrolló la idea del origen ectodérmico del vítreo. Por entonces, Van Pee unificó las teorías y afirmó que el vítreo tenía origen ectodérmico y mesodérmico a la vez.

Todos los estudios *post mortem* comenzaron a ser cuestionados o negados desde los *años veinte*. Por lo tanto, las conclusiones sobre los artefactos de Redslob y Strömberg, y la hipótesis de Duke-Elder, condujeron a un puñado de investigadores — interesados en el esclarecimiento de las dudas—, a iniciar una nueva era en el estudio del cuerpo vítreo principalmente en laboratorios, donde comenzaron a implementar nuevas técnicas que utilizaban globos oculares frescos.

La segunda pista paralela fue la investigación *in vivo*. Fue a partir de mediados del siglo XIX cuando se comenzó con la observación *in vivo* gracias a avances técnicos importantes: El oftalmoscopio de Helmholtz (1850) —quien desarrolló el primer instrumento práctico para observar el interior del ojo humano—, y la lámpara de hendidura de Allvar Gullstrand (1911).

Estos acontecimientos representaron un punto de inflexión en la investigación de la morfología del vítreo, ya que los artefactos de las técnicas de procesamiento histológico desaparecen. Sólo la interferencia del envejecimiento y la enfermedad, si no se reconoce, puede contaminar las ideas puras sobre la morfología del vítreo.

Alfred Vogt (1942) describió el canal hialoideo y confirmó su existencia; Goldmann (1954) evaluó la parte posterior del vítreo; Vogt describió una lámina específica, que llamó *plicata*. Busacca (1957) dio una descripción del vítreo como un sistema complejo, e incluyó en él la *plicata* de Vogt. Esta variedad de descripciones en la exploración *in vivo* —a pesar de estar libre de artefactos de procesamiento tisular—, condujo a la aplicación de nuevas técnicas, para dilucidar la existencia y la forma de la estructura del cuerpo vítreo.

Pau (1951) estudió cuerpos vítreos bovinos mediante microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura, y confirmó la formación de láminas de disposición histológica similar a la descrita por Straub en 1888.

Eisner (1973), utilizando la misma técnica pero refinada para mejorar los resultados, desarrolló una nueva visión de la estructura del cuerpo vítreo. Sus contribuciones son de gran importancia en la historia de la anatomía del vítreo.

Sebag (1985) utilizó una técnica similar de exploración a la de Eisner. Concluyó que las fibras observadas corresponden a las fibrillas de colágeno, visibles en los estudios debido al envejecimiento o a cambios en la concentración de colágeno, ácido hialurónico y agua vítreos.

Las cromodisecciones *post mortem* comenzaron con Oksala (1954), que estudió ingeniosamente el cuerpo vítreo y concluyó que era evidente una red fibrilar.

Worst (1977) introdujo un nuevo punto de inflexión en el estudio de la estructura del vítreo humano. Como Eisner, desarrolló una técnica depurada e hizo otra teoría general de la estructura del cuerpo vítreo, que se reconciliaba con los hallazgos previos de otros investigadores.

Eisner (1982), por último, usó la cromodisección para hacer un estudio definitivo sobre la *zonula*. Con ello, creó una nueva teoría general de la estructura de la hialoides anterior y *zonula*; además, confirmó la existencia del ligamento de Wieger y verificó las conclusiones de Zinn.

Los estudios microscópicos y de laboratorio han tenido, desde 1945, un crecimiento rápido y con excelentes resultados. Técnicamente, se inicia con el uso cada vez más habitual del microscopio electrónico, una nueva ventana abierta al estudio de los detalles más finos de la ultraestructura del vítreo (Ruska, 1939, 1942).

En los *años cincuenta*, muchos investigadores utilizan microscopía de campo claro, de campo oscuro, de contraste de fases y su correlación con el nuevo microscopio electrónico. De este modo se demuestran, en vítreos frescos de animales y seres humanos, la existencia de fibrillas vítreas.

Además, el microscopio electrónico comenzó a dilucidar la ultraestructura de las fibras zonulares y las células vítreas, que confirmó la investigación anterior en muchos aspectos. La *zonula*, la interfaz vitreorretiniana y finalmente, las células vítreas y sus orígenes y funciones, son temas recurrentes en la investigación con microscopía electrónica en los *años setenta*. En el terreno molecular, las técnicas de microscopía electrónica y de alta resolución han demostrado la organización molecular del vítreo.

Ya en los *años ochenta*, estamos asistiendo a un regreso de los investigadores al estudio de la estructura del vítreo con pocos aumentos, a través de innovaciones tales como la técnica combinada de fijación ultralenta con la inmersión en celoidina (Faulborn, 1982). Confirmó la presencia de laminillas anteroposteriores. También verificó los hallazgos de Szent-Györgyi y de Busacca. L.I. Los (1999, 2008), usó tinciones especiales, y observó resultados similares a los de Faulborn: Laminillas orientadas radialmente en sentido anteroposterior.

Desde el año 2000, las investigaciones sobre el cuerpo vítreo se basan en estudios bioquímicos y biofísicos, o en el desarrollo de técnicas especiales como la tomografía de coherencia óptica. Todo ello podría ofrecernos una comprensión más profunda de la estructura del cuerpo vítreo humano.

CONCLUSIONES

Antes de la era moderna, la historia contribuyó poco o nada, excepto en el conocimiento de la existencia del humor vítreo. No fue sino hasta los tiempos modernos cuando se detecta la primera investigación real sobre la estructura del cuerpo vítreo humano, gracias a la escuela francesa (Maître-Jan, Petit, Demours) y alemana (Zinn).

Fue desde el desarrollo tecnológico del microscopio, la fijación del tejido fresco y la invención del micrótopo, cuando realmente comenzó el estudio de la estructura del vítreo humano. Así, a partir de la Edad Moderna, aparecieron cuatro teorías diferentes sobre la estructura del cuerpo vítreo: La teoría alveolar de Demours, la teoría lamelar de Zinn, la teoría de los sectores radiales de Hannover, y la teoría fibrilar de Bowman. La existencia de varias teorías podría explicarse principalmente por los artefactos o la subjetividad de las interpretaciones.

Gracias a la utilización del microscopio, Cloquet (1818) describió el canal que lleva su nombre. Por entonces, el gran investigador Hannover (1845) describía la existencia de células vítreas por primera vez, desarrollaba la teoría de sectores radiales, y definía la membrana hialoidea así como el espacio que lleva su nombre.

Es 1850 el comienzo histórico de la exploración del vítreo *in vivo* a través del oftalmoscopio de Helmholtz, y más tarde, con la lámpara de Hendidura de Gullstrand (1911). Entre 1850 y 1945 se observan dos líneas paralelas de investigación: La primera fue el estudio *post mortem*; la segunda, el desarrollo de la observación *in vivo* del vítreo humano.

Entre 1924 y 1931 muchos investigadores rechazaron los resultados de los estudios *post mortem*; creían que las descripciones anteriores eran meramente artefactos. Tal vez la aparición de exploraciones *in vivo* influyó en el enfoque de sus afirmaciones, aunque no está claro.

Entre 1911 y 1945, la investigación sólo podía hacerse en el vítreo anterior por limitaciones técnicas. Fue a partir de 1945 cuando la variabilidad de los resultados y los problemas técnicos, obligó a los investigadores a innovar con técnicas de estudio más objetivas.

Así, surgió la microscopía de campo oscuro con lámpara de hendidura y se aplicó a los ojos frescos *post mortem*. Usando esta técnica, Eisner (1973) desarrolló una teoría general de la estructura del cuerpo vítreo, muy sólida y brillante.

Worst (1977), al igual que Eisner y usando otra técnica refinada (cromodisecciones), creó otra teoría general de la estructura del cuerpo vítreo y que se convirtió en complementaria y suplementaria a la teoría de Eisner.

Por otro lado, a partir de 1945, los estudios microscópicos y de laboratorio se incrementan casi exponencialmente. Una de las claves fue la aparición del microscopio electrónico. En particular, los estudios se centraron en las fibrillas y células vítreas, la corteza y la interfaz vítreoretiniana, la *zonula* y la organización supramolecular vítrea. Antes de 1960, la correlación de los resultados de tejido fijado bajo microscopía electrónica, se hizo con los de tejido fresco bajo microscopía de contraste de fases y de campo oscuro. A partir de 1970 es cuando los estudios microscópicos se cotejan con los resultados en el terreno de la bioquímica y biofísica.

Desde 1980 algunos investigadores (Faulborn y L.I. Los) observaron el vítreo de nuevo a baja magnificación, con el uso de nuevos procedimientos. Ellos confirmaron los hallazgos de Szent-Györgyi y Busacca.

Por último, podríamos concluir que en la época contemporánea, y especialmente desde 1945, es cuando las investigaciones morfológicas se incrementan a través del desarrollo de nuevas técnicas e instrumentos, que tratan de correlacionar las observaciones acumuladas a lo largo de los siglos. Y así, finalmente, entender la maravillosa y delicada organización del cuerpo vítreo. Gracias a ello, se alcanza la transparencia necesaria para que, con nuestros ojos y durante muchos años, podamos ver el mundo visible con absoluta claridad.

8. SUMMARY

INTRODUCTION

The doctoral thesis entitled “Historical evolution of researches on the morphology of the human vitreous body in the Contemporary Age” is presented here. This is a pioneering study in the timeline of the major discoveries on the structure of the human vitreous body, utilizing an innovative development-oriented chronological approach.

Because the vitreous body is virtually transparent and scaffolded in a fine and discrete structure, it has been a part of the human body difficult to study and understand. Also, being within the human eye, *in vivo* access has been very difficult.

Nevertheless, with advancements in microscopy and histological techniques, there has been increasing interest to study the morphology since the mid nineteenth century. Moreover, with the influence of the first observations of vitreous and retinal pathology using the ophthalmoscope, and the development of the slit lamp, a new interpretation was promoted for *in vivo* morphology from the end of the First World War. In particular, after 1945, there have been numerous in depth investigations leading to greater understanding and advances.

After an exhaustive search, we could not find any work, whether in books or as doctoral thesis focused exclusively on the anatomy of the vitreous body from a historical point of view, especially since the second half of the 19th century. For this reason we have directed our efforts in creating a study that broadly addresses this issue.

OBJECTIVES

To provide a timeline of the findings on the human vitreous body. For that we identify chronologically the most important data concerning the subject, focussing on the Contemporary period. After that, we analyze the most important findings and interpretations focusing on the technical development of tools which allowed the study of the morphology of the human vitreous.

Finally, to understand the current concept of human vitreous morphology as an evolutionary synthesis of accumulation of intellectual and technical effort in history. And learn the lessons of history to future research.

RESULTS

Hippocrates sets the vitreous humor (or hyaloid) as the essential organ of vision, which fits in the center of the eye. This theory was reversed after the proposals by the School of Alexandria, which was reinforced with Galen, and was perpetuated until the eighteenth century.

The anatomy in Renaissance Europe is mainly based on the transmission of arabic translations of the classics. These translations were the subject of speculation.

Light microscopy and related techniques, like handling or fixation of fresh tissue and later the development of the microtome, were key to the first discoveries. Early studies of the human vitreous body were conducted by the French school (Maître-Jan focused on the vitreous cortex, and François Pourfour du Petit on the channel that bears his name). The next historic step was the beginning of the study of the content of the vitreous body. Thus, four different theories appeared on vitreous structure: Demours' alveolar theory, Zinn's lamellar theory, the theory of radial sectors of Hannover, and the Bowman fibrillar theory.

Adolph Hannover developed his theory of radial sectors in 1845. He also described the hyaloid membrane and defined the space that bears his name. Bowman developed

the fibrillary vitreous theory, but believed that the variability between his findings and those of other investigators could be explained by an artifact and not a real structure.

From 1870 researchers were able to study all regions of the vitreous with optical microscopy and stains: Fibrous structures were described as “Retzius fibers” (1871) and vitreous cells (Iwanoff, 1865). Hans Virchow (1885) later unified the two theories of the vitreous, fibrillar and alveolar.

The Cloquet channel was accepted by some and others denied its existence as an anatomical structure. Wieger (1883) described the ligament that bears his name. Berger (1887) also described the retrolental space that bears his name. Salzmann (1912) focused on the vitreous *cortex* and the inner limiting membrane of the retina. Szent-Györgyi (1917) confirmed to Virchow in his dual theory of the structure of the vitreous and introduced the idea of senescence as a modifying factor in the structure of the human vitreous.

A parallel area of research was on the embryonic origin of the components of the vitreous. Researchers developed different theories and struggled over the following years.

Thus, R. Virchow (1852) felt that the vitreous was mesodermal in origin. Schwalbe (1874), Kessler (1877) and others, supported the ideas of Virchow. Tornatola (1897) took a radical turn to the previous hypotheses and developed the idea of ectodermal vitreous. Then Van Pee unified the theories and believed that the vitreous had ectodermal and mesodermal origin.

All *post mortem* studies began to be questioned or denied from the 1920s. Findings on artifacts from Redslob and Strömberg, and the Duke-Elder hypothesis drove a handful of researchers —interested in clarifying the doubts—, to start a new era in the study of the vitreous body mainly in laboratories, implementing new techniques utilizing fresh eyeballs.

The second parallel track was *in vivo* research. From the mid-nineteenth century technical advances allow *in vivo* observation: The ophthalmoscope from Helmholtz

(1850) —the first practical instrument to look inside the human eye— and the slit lamp from Allvar Gullstrand (1911).

These developments represented a turning point in the investigation of the morphology of the vitreous, as these instruments avoided fixation technical artifacts. Only the interference of aging and disease, if not recognized, could contaminate the pure ideas about the morphology of the vitreous.

Alfred Vogt (1942) described the hyaloid canal and confirmed its existence; Goldmann (1954) evaluated the posterior vitreous; Vogt described a specific lamella, he called *plicata*. Busacca (1957) gave a description of the vitreous as a complex system, and included the *plicata* of Vogt. This variety of descriptions on exploration *in vivo*, despite being free of artifacts, led the transition to new techniques to elucidate the existence and shape of the structure of the vitreous body.

Pau (1951) studied bovine vitreous bodies by slit lamp dark field microscopy, and he confirmed lamellae in a similar histological way as described by Straub in 1888.

Eisner (1973), using the same technique but refined to improve the outcomes, developed a new vision of the structure of the vitreous body. His contributions were of great importance in the history of the anatomy of the vitreous.

Sebag (1985) used a similar technique as Eisner and concluded the fibers observed corresponded to collagen fibrils, which were apparent in the studies due to aging or changes in the concentration of collagen, hyaluronic acid and vitreous water.

Post mortem chromo dissections started with Oksala (1954), who ingeniously studied the vitreous body and concluded that there was a clear evidence of a true fibrillar network.

Worst (1977) introduced a new turning point in the study of the structure of human vitreous. Like Eisner, he developed a refined technique and made another general theory of the structure of the vitreous body, which he reconciled with previous findings by other researchers.

Eisner (1982) finally, using the chromo dissection to make a definitive study on the zonula, created a new general theory of the structure of the anterior hyaloid and zonula, and confirmed the existence Wieger's ligament and the findings of Zinn.

Microscopic and laboratory studies since 1945 have made an incredible contribution to the expanding body of research. The increasingly routine use of the electron microscope, a newly opened window to studying the finer details of the vitreous ultrastructure, was especially significant (Ruska, 1939, 1942).

In the 50s, many researchers compared bright field microscopy, dark field, and phase contrast to the new electron microscope. Thus they showed in fresh vitreous of animals and humans the existence of vitreous fibrils.

Also, the electron microscope began to elucidate the ultrastructure of the zonular fibers and vitreous cells, which confirmed previous research in many aspects. Zonula, vitreo-retinal interface and finally vitreous cells and their origins and functions, have been recurring themes in electron microscopy research since the 1970s. At the molecular level, electron microscopy and high resolution techniques have demonstrated the molecular organization of the vitreous.

The 80s witnessed a return of researchers to study the structure of the vitreous with low magnification through innovations such as the technique of very long time fixative use of Faulborn (1982) combined with soaking in celloidin. He confirmed the presence of anteroposterior lamellae. He also confirmed the findings of Szent-Györgyi and of Busacca. L.I. Los (1999, 2008), using special dyes, saw similar findings to those of Faulborn: Lamellae radially oriented in anteroposterior direction.

Since 2000, investigations into the vitreous body have involved biochemical and biophysical levels; development of special techniques like the optical coherence tomography, that can help us to better understand the structure of the human vitreo-retinal interface.

CONCLUSIONS

Before the modern age, little was known, except the knowledge of the existence of the vitreous humor. It was not until modern times the first real research on the structure of the human body was undertaken by the French (Maître-Jan, Petit, Demours) and German Schools (Zinn).

It is the technological development of the microscope, fresh tissue fixation and the later development of the microtome, when the study of the structure of the human vitreous really begins. As a result, four different theories on the structure of the vitreous body were developed from the Modern Age: Demours' alveolar theory, Zinn's lamellar theory, the theory of radial sectors of Hannover, and the Bowman fibrillar theory. The existence of several theories is best explained by artifacts or the subjectivity of interpretations.

Thanks to the use of the microscope, Cloquet (1818) described the channel that bears his name. Then, the great researcher Hannover (1845) described the existence of vitreous cells for the first time, developed the theory of radial sectors, and defined the hyaloid membrane and the space that bears his name.

1850 is the beginning of the exploration of the vitreous *in vivo* through the ophthalmoscope developed by Helmholtz, and with the Gullstrand slit lamp later in 1911. Between 1850 and 1945, there were two parallel lines of research: First, *post mortem* study; second, the development of *in vivo* observation of the human vitreous.

Between 1924 and 1931 many researchers rejected the results of *post mortem* studies; they believed that previous descriptions were merely artifacts. Perhaps the emergence of *in vivo* explorations influenced the claims, although it is not clear.

Between 1911 and 1945, research could only be done in the anterior vitreous for purely technical limitations. After 1945, the variability of findings and various technical problems forced researchers to innovate techniques for more objective studies.

The slit lamp dark field microscopy was utilized to evaluate fresh *post mortem* eyes. Using that, Eisner (1973) developed a general theory of the structure of the vitreous body.

Worst (1977), like Eisner, developed another refined technique (chromo dissections) and proposed another general theory of the structure of the vitreous body which become complementary and supplementary to Eisner's theory.

After 1945, microscopic and laboratory studies soar exponentially. One of the keys was the appearance of the electron microscope. In particular, the studies focusing on the fibrils and vitreous cells, the *cortex* and the vitreo-retinal interface, the zonula, and supramolecular organization.

Before 1960 the results of the electron microscopy studies were correlated to findings from fresh tissue under phase contrast and dark field microscopy. From 1970s electron microscopy is correlated to researches in biochemistry and biophysics.

Since 1980 Faulborn and L.I. Los checked the vitreous again under low magnification and utilizing new procedures. They confirmed the findings of Szent-Györgyi and Busacca.

Finally, we conclude that it has been since the contemporary age, especially since 1945, that truly morphological investigations have been turned as a result of new techniques and instruments. These advances have allowed greater understanding and correlation of the accumulated observations. As a result we are better able to finally understand the wonderful and delicate vitreous organization, a seemingly transparent and invisible structure of the human eye, allowing us to see the visible world clearly.

9. LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

9.1. FIGURAS

Figura 1. “El vítreo o el reto de estudiar la estructura de un cuerpo transparente” Cuerpo vítreo de un niño de 9 meses de edad.	1
Figura 2. “El vítreo o el reto de estudiar la estructura de un cuerpo transparente”. Disección del cuerpo vítreo de un adulto.	1
Figura 3. Número de patentes mundiales desde 1880.	14
Figura 4. Ciclo vital del cuerpo vítreo:	18
Figura 5. En la infancia, el cuerpo vítreo presenta una apariencia membranosa. Con el paso de los años, empieza a fluidificarse.	19
Figura 6. Fenómeno de fluidificación del vítreo.	19
Figura 7. Descripción de las principales estructuras visibles en el cuerpo vítreo humano.	20
Figura 8. Gráfico que describe la región vítrea anterior.	20
Figura 9. Corte transversal de globo ocular humano.	21
Figura 10. Principales puntos anatómicos del cuerpo vítreo y áreas adyacentes.	22

Figura 11. Relaciones del vítreo en la región anterior del ojo.	23
Figura 12. La base vítrea.	25
Figura 13. La base vítrea con mayor detalle.	25
Figura 14. Vítreo periférico y anterior de un ojo en un hombre de 57 años de edad.	25
Figura 15. Ultraestructura del <i>cortex</i> vítreo humano.	26
Figura 16. Microscopía electrónica de barrido de la cara vítrea de la membrana limitante interna de la retina humana, en un adulto humano.	26
Figura 17. Inmunohistoquímica del ojo embrionario humano tras invaginación de la copa ocular, aproximadamente a las 8 semanas de gestación.	28
Figura 18. Organización lamelar de la corteza del vítreo posterior en el mono.	28
Figura 19. La región fronteriza vitreoretiniana (vitreous border region, VBR).	29
Figura 20. Variación topográfica en la membrana limitante interna (ILM) humana.	29
Figura 21. La membrana limitante interna (ILM) en la fovea.	30

Figura 22. Vítreo posterior en el ojo izquierdo de un hombre de 59 años de edad.	31
Figura 23. Interfaz vítreo-papilar humana.	31
Figura 24. Hialocitos del cuerpo vítreo.	33
Figura 25. Ultraestructura de un hialocito humano.	33
Figura 26. Estructura de la <i>zonula</i> .	35
Figura 27. Ultraestructura del vítreo humano.	37
Figura 28. Microscopía electrónica del cuerpo vítreo.	38
Figura 29. Diagrama que muestra la configuración de triple hélice de la molécula de colágeno.	38
Figura 30. Componentes moleculares del vítreo.	39
Figura 31. Molécula de ácido hialurónico.	39
Figura 32. Ubicación y ultraestructura de la ILM fetal humana.	41
Figura 33. Desarrollo embrionario del globo ocular.	43
Figura 34. El desarrollo del vítreo	44
Figura 35. El sistema vascular hialoideo.	44

Figura 36. Sistema vascular hialoideo	44
Figura 37. Embrión humano de 25 mm,	46
Figura 38. Embrión humano de 40 mm,	46
Figura 39. La región zonular en desarrollo.	48
Figura 40. Código de Hammurabi.	56
Figura 41. Papiro de Ebers.	56
Figura 42. Concepciones anatómicas del ojo según Demócrito y Rufos.	62
Figura 43: Hipócrates y su concepción anatómica del ojo.	62
Figura 44. Celso y su concepción anatómica del ojo.	63
Figura 45. Galeno y su concepción anatómica del ojo.	63
Figura 46. La cultura árabe y su concepción anatómica del ojo.	66
Figura 47. El ojo segun Roger Bacon.	69
Figura 48. El ojo en la Edad Media	69
Figura 49. El ojo segun Vesalius.	69

Figura 50. El ojo segun Scheiner.	70
Figura 51. Tubo de Janssen	71
Figura 52. El microscopio de Anton van Leeuwenhoek	72
Figura 53. Tratado de las enfermedades de los ojos, de Maître-Jan	75
Figura 54. François Pourfour du Petit	77
Figura 55. El canal de Petit.	77
Figura 56. Prominentes investigadores del vítreo: Demours, Zinn y Brücke.	78
Figura 57. Prominentes investigadores del vítreo: Cloquet, Purkyně y Bowman.	81
Figura 58. Hannover y sus estudios sobre el vítreo.	83
Figura 59. Plancha con dibujos de Hannover sobre el vítreo.	85
Figura 60. Grabados de Hannover.	86
Figura 61. Prominentes investigadores del vítreo en la Edad Contemporánea.	91
Figura 62. Estudios histológicos de Retzius	93
Figura 63. Estudios de Younan sobre el vítreo (grabado 1).	97

Figura 64. Estudios de Younan sobre el vítreo (grabado 2).	98
Figura 65. Detalle de la región ciliar de un ojo humano adulto.	100
Figura 66. Corte histológico de globo ocular.	100
Figura 67. Sección sagital de un ojo humano embebido en parafina.	101
Figura 68. Sección sagital en un ojo de un hombre de 40 años embebido en celoidina.	102
Figura 69 Salzmänn y portada de su obra principal.	104
Figura 70. Imágenes de ojos embebidos en celoidina	111
Figura 71. Szent-Györgyi.	112
Figura 72. Imagen del cuerpo vítreo bajo el ultramicroscopio.	114
Figura 73. Fotografía de Ida Mann	116
Figura 74. Simulación del experimento de Méry.	119
Figura 75. El primer oftalmoscopio de uso práctico fue diseñado por Helmholtz.	120
Figura 76. Primeras exploraciones del fondo del ojo.	122
Figura 77. La lámpara de hendidura y el vítreo, su evolución técnica	

y su creador.	125
Figura 78. Portada del libro de Koby sobre el cuerpo vítreo y una de sus imágenes sobre el vítreo anterior	127
Figura 79. Retratos fotográficos de Schepens y Vogt. A la izquierda, Schepens. A la derecha Vogt.	130
Figura 80. Portada del libro de Alfred Vogt sobre la exploración biomicroscópica del ojo con lámpara de hendidura.	131
Figura 81. Imágenes del vítreo humano no patológico con lámpara de hendidura, descritas por Vogt	132
Figura 82. Detalles del vítreo retrolental.	133
Figura 83. Aportaciones de Goldmann.	134
Figura 84. Goldmann y la portada de su libro sobre la exploración del vítreo <i>in vivo</i> .	135
Figura 85. La exploración del vítreo con la lente de El-Bayadi.	137
Figura 86. Hallazgos de Busacca en la exploración biomicroscópica del vítreo humano.	140
Figura 87. Lentes de exploración vítrea y retiniana en la actualidad.	142
Figura 88. Óptica de la lente de Hruby, lentes de no contacto y lente	

de Goldman.	143
Figura 89. Estudios del vítreo con ultramicroscopio y microscopio de campo oscuro con iluminación de hendidura.	144
Figura 90. Observación del cuerpo vítreo bajo ultramicroscopio.	145
Figura 91. Dibujo de H. Pau sobre la estructura del vítreo de un ternero en el que se muestran las lamelas intravítreas.	147
Figura 92. Fotografía de Georg Eisner.	149
Figura 93. Método de microscopía de campo oscuro con iluminación de la cubeta negra mediante dos lámparas de hendidura y esteremicroscopio.	149
Figura 94. Comparativa entre la histología clásica y la microscopía de campo oscuro con luz en hendidura realizada por Eisner.	150
Figura 95. Concepciones de Eisner del cuerpo vítreo.	154
Figura 96. Estudios de Eisner en el vítreo.	155
Figura 97. Estudios de Eisner en el cuerpo vítreo.	156
Figura 98. Desarrollo del cuerpo vítreo humano según Eisner.	157
Figura 99. Concepciones del cuerpo vítreo de Eisner.	158

Figura 100. Concepciones del cuerpo vítreo por Eisner.	159
Figura 101. Cortes ópticos seriados en un ojo humano de un hombre de 63 años.	160
Figura 102. Corte sagital que demuestra los Lücken prevasculares en la corteza vítrea de un ojo humano.	161
Figura 103. Corte sagital que demuestra los tractae vítreos de un ojo humano	161
Figura 104. El vítreo humano, evolución vital.	161
Figura 105. Microscopía de campo oscuro con iluminación de hendidura para demostrar los “Lücken”.	162
Figura 106. Concepciones sobre el cuerpo vítreo humano, según Eisner.	163
Figura 107. Disección de vítreo humano para microscopía de hendidura de campo oscuro <i>in vitro</i>	164
Figura 108. Morfología de la base del vítreo en el ojo de una mujer de 58 años, bajo microscopía de hendidura de campo oscuro, según Sebag.	165
Figura 109. Etapas de la evolución vital del vítreo.	166
Figura 110. Estructura del vítreo en ojos sanos.	167

Figura 111. Vítreo anterior y central en el ojo de una mujer de 33 años.	168
Figura 112. Fotografías de J. Sebag(izquierda) y de Endre Balazs (derecha)	169
Figura 113. Biomicroscopía con lámpara de hendidura de la bolsa vítrea precortical posterior.	170
Figura 114. Vítreo congelado.	172
Figura 115. Imagen de la concepción de la estructura del vítreo, extraída de las conclusiones de Oksala con los experimentos de congelación.	172
Figura 116. Experimentos especiales con cuerpo vítreo.	173
Figura 117. Estudio mediante partículas de mercurio de la estructura fibrilar del ojo.	174
Figura 118. Fotografía de Jan Worst	175
Figura 119. Técnica de Worst para procesar ojos frescos.	180
Figura 120. Conceptos de la estructura del vítreo segun Worst.	181
Figura 121. Descripción del sistema de Worst y fotografía de vista posterior de ojo fresco inyectado, donde se ven las cisternas petaliformes y al fondo, las ecuatoriales.	182

Figura 122. Descripción detallada de la estructura del vítreo segun Worst	183
Figura 123. Las cisternas vítreas en el hombre y el mono (Macaca Mulatta).	184
Figura 124. Aspectos del cuerpo vítreo segun Worst.	185
Figura 125. Estudios de Eisner sobre el ligamento hialoideocapsular. Para leyendas, véase pagina opuesta.	186
Figura 126. Estudio del ligamento hialocapsular y estructuras asociadas.	187
Figura 127. Estudios de Schwarz sobre el cuerpo vítreo.	189
Figura 128. Estudios de Schuchardt sobre el cuerpo vítreo.	189
Figura 129. Estudios de Schwarz y Schuchardt en vítreo bovino fresco bajo microscopio de contraste de fases.	190
Figura 130. Estudios de Schwarz y Schuchardt en vítreo fresco bajo microscopio de campo oscuro, ultramicroscopio y microscopio de contraste de fases.	191
Figura 131. Fibrillas vítreas vistas bajo microscopio electrónico de transmisión.	192
Figura 132. Demostración de fibrillas vítreas con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de buey	194

Figura 133. Demostración de fibrillas vítreas con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de mono.	195
Figura 134. Estudios de Rossi con microscopio de contraste de fases en vítreos frescos de conejo y de hombre.	197
Figura 135. Demostración del ligamento de Wieger, por Derrick Vail.	198
Figura 136. Estudios de Hogan del cuerpo vítreo con microscopía óptica de campo claro.	202
Figura 137. Estudios de Hogan del cuerpo vítreo con microscopía óptica	204
Figura 138. Estudios de Hogan en el cuerpo vítreo. Tomado de Hogan	205
Figura 139. Estudios de Hogan en el vítreo humano mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión (panel 1 de 2)	206
Figura 140. Estudios de Hogan en el vítreo humano mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión (panel 2 de 2)	207
Figura 141. Ojo de un hombre de 63 años embebido en celoidina, en sección frontal, estudiado por Faulborn:	216
figura 142. Ojo de un humano de 17 años embebido en celoidina, en sección sagital, estudiado por Faulborn	217

Figura 143. La neovascularización de la interfase vitreorretiniana humana en la retinopatía diabética proliferativa demuestra la existencia e inserción de fibras vítreas en los complejos neovasculares.	219
Figura 144. Microscopía electrónica del disco óptico del mono.	221
Figura 145. Penacho retiniano con tracción.	223
Figura 146. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (1 de 5).	224
Figura 147. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (2 de 5).	225
Figura 148. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (3 de 5).	226
Figura 149. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (4 de 5).	226
Figura 150. Estudios de L.I. Los sobre la estructura del cuerpo vítreo (5 de 5).	227
Figura 151. Endoscopía de base vítrea y <i>zonula</i> .	230
Figura 152. Cisternas vítreas en cromovitrectomía mediante el uso de triamcinolona intraoperatoria.	232

Figura 153. Ultrasonidos en globo ocular con una sonda especial de 20 MHz en composición anular del ojo izquierdo, en un varón de 65 años de edad, obtenida en un examen mediante inmersión.	234
Figura 154. Imágenes de ultrasonido de los ojos de un hombre de 59 años de edad, 3 meses después de un desprendimiento del vítreo posterior incompleto.	235
Figura 155. Tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido de la bolsa vítrea precortical posterior y la región vítreo-papilar <i>in vivo</i> .	237
Figura 156. Sintonización teórica de la longitud de onda de resonancia longitudinal de los nanobastones de oro, que depende de la relación de aspecto de dichos nanobastones	239
Figura 157. Imagen de tomografía de coherencia óptica de solución salina tamponada con fosfato (PBS) de control versus solución con nanobastones de oro (GNR)	239
Figura 158. Imágenes de ratones inyectados a nivel intravítreo con solución salina balanceada (PBS) de control y con nanobastones de oro (GNR)	240
Figura 159. Imágenes de ojo de ratón inyectado a nivel intravítreo con nanobastones de oro (GNR).	24
Figura 160. Microscopía electrónica de transmisión que muestra nanopartículas de oro (GNR) dispersas en el vítreo, hialoides anterior, y delineando cápsula posterior del cristalino y fibras vítreas.	241

Figura 161. Resolución de diferentes técnicas. La resolución es mayor con la histología y menor con la microtomografía computerizada y la resonancia magnética microscópica.	242
Figura 162. Mapa de la distribución de la presión parcial de oxígeno en el cuerpo vítreo mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear.	244
Figura 163. Espectroscopía Raman en vitreopatía diabética.	245
Figura 164. Análisis de dispersión de luz dinámica de la estructura vítrea <i>in vitro</i> .	248

9.2. TABLAS

Tabla 1. Concentración de varias sustancias en el vítreo y en el plasma de conejos.	17
Tabla 2. Estudio analítico de los diferentes tipos de fibras vítreas, según Bembridge	196

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abel, S. (1966). The vitreous--some modern concepts. *S Afr Med J*, 40(33), 786-789.
- Abou-Aly, Amal Mohamed Abdullah. (1992). *The medical writings of Rufus of Ephesus*. University of London.
- Addario, C. (1901). Sulla matrice del vitreo nell'occhio umano et degli animali. *Riforma med*(17).
- Addario, C. (1902). Sulla struttura del vitreo embrionale e dei neonati, sulla matrice del vitreo e sull'origine della Zonula. *Annali di ottalmologia*, 30, 1901-1902.
- Adler, Francis Heed, Kaufman, Paul L, Levin, Leonard A, y Alm, Albert. (2011). *Adler's Physiology of the Eye*: Elsevier Health Sciences.
- Ahrens, Eric T, Srinivas, Mangala, Capuano, Saverio, Simhan, Hyagriv N, y Schatten, Gerald P. (2006). Magnetic resonance imaging of embryonic and fetal development in model systems *Magnetic Resonance Imaging* (pp. 87-101): Springer.
- Akiba, J., Kado, M., Kakehashi, A., y Trempe, C. L. (1991). Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg*, 22(9), 498-502.
- al-'Ibādī, Ḥunayn Ibn Ishāq Abū Zayd, y Meyerhof, Max. (1996). *The book of the ten treatises on the eye ascribed to Hunain Ibn Ishāq: the earliest existing systematic text-book of ophthalmology*: Institute for the history of Arabic-Islamic Science at the Johann Wolfgang Goethe University.
- Albe, Elena, Chang, Jin-Hong, Azar, Nathalie F, Ivanov, Alexander R, y Azar, Dimitri T. (2008). Proteomic analysis of the hyaloid vascular system

regression during ocular development. *J Proteome Res*, 7(11), 4904-4913.

- Albinus, Fridericus Ber. (1775). *De natura hominis libellus*: P. Delfos.
- Albinus, Fridericus-Bernhardus. (1775). *Supellex anatomica Bernhardi Siegfridi Albini.-Lugduni, Petrus Delfos 1775*: Petrus Delfos.
- Albrecht, M, y Eisner, G. (1982). The hyalo-capsular zonula. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 218(2), 88-92.
- Andersen, Mads Varis Nis. (1991). Changes in the vitreous body pH of pigs after retinal xenon photocoagulation. *Acta Ophthalmol*, 69(2), 193-199.
- Anderson, Douglas R. (1970). Ultrastructure of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol*, 83(1), 63-73.
- Angelucci, A. (1881). Über Entwicklung und Bau des vorderen Uvealtractus der Vertebraten. *Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. Bd. XIX*.
- Ansari, R. R., Suh, K. I., Dunker, S., Kitaya, N., y Sebag, J. (2001). Quantitative molecular characterization of bovine vitreous and lens with non-invasive dynamic light scattering. *Exp Eye Res*, 73(6), 859-866. doi: 10.1006/exer.2001.1097
- Appelmans, Carlier, E., y De Muelenaere, H. (1953). [Alterations of the vitreous body associated with diabetic retinitis]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 104, 332-342.
- Appelmans, M, y Blockeel, J. (1952). Examen du vitre au microscope electronique. *Ophthalmologica*, 124(5), 297-302.
- Appelmans, M., y Blockeel, J. (1951). [Examination of the vitreous humor with the electron microscope]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 99, 437-443.
- Appelmans, M., y Carlier, E. (1953). [Changes in the vitreous body associated with iridocyclitis]. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol*, 13(6), 577-585.

- Artola, Miguel, y Pérez Ledesma, Manuel. (2005). Contemporánea: historia del mundo desde 1776. *Madrid: Alianza Editorial*.
- Asakura, A. (1985). [Histochemistry of hyaluronic acid of the bovine vitreous body by electronmicroscopy]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 89(1), 179-191.
- Ayad, S., y Weiss, J. B. (1984). A new look at vitreous-humour collagen. *Biochem J*, 218(3), 835-840.
- Bach, L. (1911). und Seefelder. R.: *Atlas zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges (Engelmann, Leipzig 1911-1912)*.
- Bagheri, Nika, Bell, Brent A, Bonilha, Vera L, y Hollyfield, Joe G. (2012). Imaging human post mortem eyes with SLO and OCT *Retinal Degenerative Diseases* (pp. 479-488): Springer.
- Baker, John R. (1948). The Cell-Theory: a Restatement, History, and Critique Part I. *Quarterly Journal of Microscopical Science*, 3(5), 103-125.
- Balazs, E. A. (1973). Fine structure and function of ocular tissues. The vitreous. *Int Ophthalmol Clin*, 13(3), 169-187.
- Balazs, E. A. (1975). Fine structure of the developing vitreous. *Int Ophthalmol Clin*, 15(1), 53-63.
- Balazs, E. A., Laurent, T. C., Laurent, U. B., Deroche, M. H., y Bunney, D. M. (1959). Studies on the structure of the vitreous body. VIII. Comparative biochemistry. *Arch Biochem Biophys*, 81(2), 464-479.
- Balazs, E. A., y Sunblad, L. (1960). Studies on the structure of the vitreous body. V. Soluble protein content. *J Biol Chem*, 235, 1973-1978.
- Balazs, E. A., Toth, L. Z., Eckl, E. A., y Mitchell, A. P. (1964). Studies on the Structure of the Vitreous Body. Xii. Cytological and Histochemical Studies on the Cortical Tissue Layer. *Exp Eye Res*, 3, 57-71.

- Balazs, E. A., Toth, L. Z., Jutheden, G. M., y Collins, B. A. (1965). Cytological and biochemical studies on the developing chicken vitreous. *Exp Eye Res*, 4(3), 237-248.
- Balazs, E. A., Toth, L. Z., y Ozanics, V. (1980). Cytological studies on the developing vitreous as related to the hyaloid vessel system. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 213(2), 71-85.
- Balazs, EA, y Dendlinger, JL. (1984). The vitreous. The eye. 1A: Academic Press, London.
- Balazs, Endre A. (1954). Structure of the vitreous gel. *Acta XVII concilium ophthalmologicum*, 11, 1019.
- Balazs, Endre A, y Armand, Gerard. (1982). Glycosaminoglycans and proteoglycans of ocular tissues *Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems* (pp. 480-499): Karger New York.
- Barajas, Héctor. (2012). *The Eye: Atlas of Anatomical History*: Palibrio.
- Barraclough, Geoffrey, y Kellett, N. (1964). *An introduction to contemporary history*: Watts.
- Basu, P. K., y Carre, F. (1964). Long-Term Tissue Culture of Rabbit Vitreous Cells. *Exp Eye Res*, 3, 1-4.
- Bauer, Guillermo. (1970). Introducción al estudio de la Historia.
- Baum, G. (1957). The effect of ultrasonic radiation upon the rate of absorption of blood from the vitreous. *Am J Ophthalmol*, 44(4 Pt 2), 150-158.
- Baum, Gilbert, y Greenwood, Ivan. (1958). The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology: II. Ultrasonic slit lamp in the ultrasonic visualization of soft tissues. *AMA archives of ophthalmology*, 60(2), 263-279.

- Baurmann, M. (1922). Untersuchungen Über die Sturktur des Glaskorpers bei Säugetieren. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*, 110, 352.
- Baurmann, M. (1924). Untersuchungen über die Eigenschaften des Glaskörpers des Tierauges und Bemerkungen über die Beziehungen zwischen Blutserum und intraokularer Flüssigkeit. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 114(2), 276-303.
- Baurmann, M. (1926). Über die Beziehungen der ultramikroskopischen Glaskörperstruktur zu den Spaltlampenbefunden. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 117(2), 304-315.
- Baurmann, M. (1927). Vergleichende Blutdruckmessungen an den Gefäßen des Auges. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 118(1), 118-130.
- Baurmann, M. (1929). Über Netzhautablösung, zugleich ein weiterer Beitrag zum Studium der Eigenschaften des Glaskörpers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 122(2), 415-481.
- Baurmann, M. (1934). Studien über die Glaskörper-Fadensubstanz. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 132(3), 302-322.
- Baurmann, Max. (1923). Untersuchungen über die Struktur des Glaskörpers bei Säugetieren. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 111(3), 352-369.
- Baurmann, Max, y Thiessen, Adolf. (1922). Die Struktur im Glaskörper des Auges. *Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Mathematisch-Physikalische Klasse*, 1922, 125-128.
- Beckwith, Cora Jipson. (1927). The effect of the extirpation of the lens rudiment on the development of the eye in *Amblystoma punctatum*, with special reference to the choroid fissure. *Journal of Experimental Zoology*, 49(1), 217-259.

- Behr, Carl. (1912a). Besteht beim Menschen ein Abfluss aus dem Glaskörper in den Sehnerven? *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 83(3), 519-524.
- Behr, Carl. (1912b). Ueber die im Anschluß an perforierende Bulbusverletzung auftretende Stauungspapille. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 50, 56-81.
- Bell, John, y Bell, Charles. (1809). *The Anatomy of the human body* (Vol. 3): Printed and sold by Collins and Perkins.
- Bembridge, B. A., Crawford, G. N., y Pirie, A. (1952). Phase-contrast microscopy of the animal vitreous body. *Br J Ophthalmol*, 36(3), 131-142.
- Berger, Emile. (1887). *Beiträge zur Anatomie des Auges in normalem und pathologischem Zustande*: Bergmann.
- Bergsträsser, Gotthelf. (1913). *Hunain ibn Ishak und seine Schule*: EJ Brill.
- Berliner, M. (1951). Examination of vitreous and fundus. *Am J Ophthalmol*, 34(6), 904-905.
- Berliner, ML. (1949). *Biomicroscopy of the Eye*, New York, Paul B. Hoeber: Inc.
- Berman, E. R., y Gombos, G. M. (1969). Studies on the incorporation of U-14C-glucose into vitreous polymers in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol*, 8(5), 521-534.
- Berman, E. R., y Michaelson, I. C. (1964). The Chemical Composition of the Human Vitreous Body as Related to Age and Myopia. *Exp Eye Res*, 3, 9-15.
- Bertacchini, Paul. (1902). *Sviluppo e struttura del corpo vitreo in alcuni vertebrati*.

- Best, AE. (1969). Pourfour du Petit's experiments on the origin of the sympathetic nerve. *Medical history*, 13(02), 154-174.
- Biedermann, Klaus. (2002). The Eye, Hartmann, Shack, and Scheiner. *Optical information processing: A tribute to Adolf Lohmann*, 123-130.
- Bietti, GB. (1973). Aurel von Szily. Life and work. *Klin Monbl Augenheilkd*, 162(1), 107.
- Binder, Susanne, Falkner-Radler, Christiane I, Hauger, Christoph, Matz, Holger, y Glittenberg, Carl. (2011). Feasibility of intrasurgical spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 31(7), 1332-1336.
- Binnig, G, Gerber, Ch, Stoll, E_, Albrecht, TR, y Quate, CF. (1987). Atomic resolution with atomic force microscope. *EPL (Europhysics Letters)*, 3(12), 1281.
- Binnig, Gerd, y Rohrer, Heinrich. (1981). Scanning tunneling microscopy-from birth to adolescence. *Nobel Lectures, Physics, 1990*, 389-400.
- Bishop, P. (1996). The biochemical structure of mammalian vitreous. *Eye (Lond)*, 10 (Pt 6), 664-670. doi: 10.1038/eye.1996.159
- Bishop, P., Ayad, S., Reardon, A., McLeod, D., Sheehan, J., y Kielty, C. (1996). Type VI collagen is present in human and bovine vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234(11), 710-713.
- Bishop, P. N. (2000). Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*, 19(3), 323-344.
- Bishop, P. N., Crossman, M. V., McLeod, D., y Ayad, S. (1994). Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J*, 299 (Pt 2), 497-505.
- Bishop, P. N., McLeod, D., y Ayad, S. (1991). Extraction of the intact form of type IX collagen from mammalian vitreous. *Biochem Soc Trans*, 19(4), 351S.

- Blackstad, T. W., y Vegge, T. (1962). On the ultrastructure of vitreous body filaments. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 40, 37-53.
- Blix, Carl August. (1868). Studier öfver glaskroppen. *Medicinskt Archiv*, 4(4), 1-37.
- Bloom, G. D., Balazs, E. A., y Ozanics, V. (1980). The fine structure of the hyaloid arteriole in bovine vitreous. *Exp Eye Res*, 31(2), 129-145.
- Bloom, Gunnar D, y Balazs, Endre A. (1965). An electron microscopic study of hyalocytes. *Exp Eye Res*, 4(3), 249-IN232.
- Bornfeld, Norbert, Spitznas, Manfred, Breipohl, Winrich, y Bijvank, Gerhard J. (1974). Scanning electron microscopy of the zonule of zinn. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 192(2), 117-129.
- Bos, K. J., Holmes, D. F., Kadler, K. E., McLeod, D., Morris, N. P., y Bishop, P. N. (2001). Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J Mol Biol*, 306(5), 1011-1022. doi: 10.1006/jmbi.2000.4429
- Bos, K. J., Holmes, D. F., Meadows, R. S., Kadler, K. E., McLeod, D., y Bishop, P. N. (2001). Collagen fibril organisation in mammalian vitreous by freeze etch/rotary shadowing electron microscopy. *Micron*, 32(3), 301-306.
- Boscher, C., y Kuhn, F. (2014). An endoscopic overview of the anterior vitreous base in retinal detachment and anterior proliferative vitreoretinopathy. *Acta Ophthalmol*, 92(4), e298-304. doi: 10.1111/aos.12303
- Bowman, William. (1848). Observations on the structure of the vitreous humour. *Dublin Quarterly Journal of Medical Science*, 6(1), 102-118.

- Bracergirdle, B. (1978). A History of Microtechnique: the Evolution of the Microtome and the Development of Tissue Preparation.
- Bremer, F. M. (1988). Ultrastructural study of the developing mouse vitreous body. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 20(3), 557-567.
- Bremer, F. M., y Rasquin, F. (1998). Histochemical localization of hyaluronic acid in vitreous during embryonic development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39(12), 2466-2469.
- Bribach, E. (1910). Über den Zentralkanal des Glaskörpers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 76(1), 203-211.
- Brucke, E. (1843). Ueber den innern Bau des Glaskörpers. *Arch. f Anat. Physiol. und Wiss. Med.*
- Bryan, Cyril P, y Smith, Grafton Elliot. (1974). *Ancient Egyptian medicine: the papyrus ebers*: Ares.
- Busacca. (1953). [Illustrations of posterior detachment of the vitreous body and of deposits of the posterior surface of cornea]. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol*, 66, 293-295; discussion, 295-300.
- Busacca, A. (1953). [A new phenomenon seen in the anterior vitreous body in uveitis]. *Ophthalmologica*, 126(6), 355-360.
- Busacca, A. (1957). [Report on the biomicroscopy of the vitreous body y the eye fundus]. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol*, 70, 257-282; discussion 283-301.
- Busacca, A. (1958). [The biomicroscopical structure of the normal vitreous body]. *Ann Ocul (Paris)*, 191(7), 477-499.
- Busacca, Archimede. (1966). *Biomikroskopie und Histopathologie des Auges*: Schweizer Druck-und Verlagshaus.

- Bynke, H. (1987). [Adolph Hannover (1814-94) and his contribution to the anatomy of the eye.]. *Sydsvenska medicinhistoriska sällskapets årsskrift*, 25(2), 77-95.
- Campochiaro, P. A., Jerdan, J. A., Glaser, B. M., Cardin, A., y Michels, R. G. (1985). Vitreous aspirates from patients with proliferative vitreoretinopathy stimulate retinal pigment epithelial cell migration. *Arch Ophthalmol*, 103(9), 1403-1405.
- Candiello, Joseph, Balasubramani, Manimalha, Schreiber, Emmanuel M, Cole, Gregory J, Mayer, Ulrike, Halfter, Willi, y Lin, Hai. (2007). Biomechanical properties of native basement membranes. *Febs Journal*, 274(11), 2897-2908.
- Candiello, Joseph, Cole, Gregory J, y Halfter, Willi. (2010). Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biology*, 29(5), 402-410.
- Carlini, Vittorio. (1912). Über den Bau und die Entwicklung der Zonula Zinnii. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 82(1), 75-149.
- Carrère, L. (1925). De l'origine ciliaire des fibres de la zonule. *C. r. Soc. Biol. Paris*, 92.
- Castiglioni, Arturo. (1943). Fallopius and Vesalius. *Cushing, H.: A Bio-Bibliography of Andreas Vesalius. Henry Schuman, Inc., New York*, 182.
- Chance, B. (1924). Sir William Bowman, Bart., FRS Anatomist, physiologist and ophthalmologist. *Ann Med Hist*, 6, 143-158.
- Chaunu, Pierre. (1974). *Histoire science sociale: la durée, l'espace et l'homme à l'époque moderne*: Sedes.
- Chinn, SR, Swanson, EA, y Fujimoto, JG. (1997). Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Opt Lett*, 22(5), 340-342.

- Cirincione, G. (1903). Sullo stato odierno della questione riguardante la genesi del vitreo: Siena.
- Cirincione, Giuseppe. (1898). *Zur Entwicklung des Wirbelthierauges*: Veit y C.
- Cirincione, S. (1897). Über Entwicklung der Capsula perilenticularis. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesetz, Suppl. Bd. z. Jahre.
- Cloquet, Jules. (1818). *Mémoire sur la membrane pupillaire, et sur la formation du petit cercle artériel de l'Iris*: Mequignon.
- Codellas, Pan S. (1932). Alcmaeon of Croton: His life, work, and fragments. *Proc R Soc Med*, 25(7), 1041.
- Comberg, W. (1924). Beobachtungen am Glaskörper. *Klin. Mbl. Augenheilk*, 72, 692.
- Comhaire-Poutchinian, Y. (1995). Embryology--anatomy--developments and aging of the vitreous. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 258, 11-30.
- Comper, Wayne D, y Laurent, Torvard C. (1978). Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiological Reviews*, 58(1), 255-315.
- Contino, A. (1923). Sulla presenza di elementi simili agli astrociti della nevroglia nel vitreo degli animali superiori. *Ann. ottal. e clin. ocul*, 51, 63-67.
- Cook, HC. (1997). Origins of... tinctorial methods in histology. *J Clin Pathol*, 50(9), 716.
- Cowan, Alfred, y Fry, WE. (1932). The hyaloid membrane of the vitreous. *Am J Ophthalmol*, 15(5), 428-433.
- Croft, William J. (2006). *Under the microscope: a brief history of microscopy* (Vol. 5): World Scientific.

- Crutzen, PJ, y Stoermer, EF. (2000). The Anthropocene IGBP Newsletter, 41. *Royal Swedish Academy of Sciences, Stockholm, Sweden.*
- da Vigevano, Guido, de'Luzzi, Mondino, y Wickersheimer, Ernest. (1926). *Ernest Wickersheimer. Anatomies de Mondino dei Luzzi et de Guido de Vigevano*: E. Droz.
- Daicker, Basil. (1972). *Anatomie und Pathologie der menschlichen retino-ziliaren Fundusperipherie: ein Atlas und Textbuch*. B. Daicker. S. Karger.
- Daniel, PM. (1963). *A simple and inexpensive method for examining fundus oculi*. Paper presented at the *Journal of Physiology*, London.
- Daremberg, Charles. (1865). *La médecine histoire et doctrines par Ch. Daremberg*: Didier et C. ie.
- Darrigol, Olivier. (2012). *A history of optics from Greek antiquity to the nineteenth century*: Oxford University Press.
- Datiles, Manuel B, Ansari, Rafat R, Suh, Kwang I, Vitale, Susan, Reed, George F, Zigler, J Samuel, y Ferris, Frederick L. (2008). Clinical detection of precatactous lens protein changes using dynamic light scattering. *Arch Ophthalmol*, 126(12), 1687-1693.
- Davanger, Martin, y Pedersen, Olav Öyvind. (1978). The ciliary body and the suspension of the lens in rabbits: a scanning electron microscopy study. *Acta Ophthalmol*, 56(1), 127-138.
- Davson, Hugh. (1984). *The Eye: Vegetative physiology and biochemistry*: Academic Press.
- De Laey, Jean J. (2011). The eye of Vesalius. *Acta Ophthalmol*, 89(3), 293-300.
- de Liaño, Ignacio Gómez. (2001). *Athanasius Kircher. Itinerario del éxtasis o las imágenes de un saber universal*.

- dei Luzzi, Mondino, y da Carpi, Jacopo Berengario. *Anathomia Mvndini per Carpum castigata, y postmoduz cum apostillis ornata, ac nouiter impressa*: In officina d. Bernardini.
- Dejean, Ch. (1924). *Origine collagene et développement du corps vitré et de la zonule de zinn dans l'oeil des vertébrés: Thèses présentées a la Faculté des sciences de L'Universite de Paris*: Masson et Cie.
- Dejean, Ch. (1925). Sur l'origine des fibres de la zonule. *C. r. Soc. Biol. Paris*, 92.
- Dejean, Ch. (1928). Recherches sur la zonule de Zinn. *Développement. Structure. Topographie. Physiologie. Arch. d'Ophthalm*, 45, 65-96.
- Déjean, Charles. (1923). *Origine du corps vitré et de la zonule*.
- Déjean, Charles. (1926). De la structure lamelleuse du corps vitré et de la zonule de Zinn chez les mammifères adultes. *Comptes rendus de l'Association des anatomistes*, 186.
- Déjean, Charles. (1927). *Le canal de Cloquet ou canal central du corps vitré*: Editions de la Librairie" Union.
- Dejean, Charles, y Leplat, G. (1958). *L'embryologie de l'oeil et sa tératologie*: Masson.
- Demours, P. Observations anatomiques sur la structure cellulaire du corps vitre. *Memoires de Paris*, 1741.
- Denlinger, Janet L, Eisner, Georg, y Balazs, Endre A. (1980). Age-related changes in the vitreous and lens of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Exp Eye Res*, 31(1), 67-79.
- Dhermy, Pierre. (1976). Jacques Mawas, MD*. *Arch Ophthalmol*, 94(8), 1430-1430.

- Diderot, Denis, y d'Alembert, Jean Le Rond. (1751). *Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers* (Vol. 2): chez Briasson.
- Doncan, Andreas. (1854). *De corporis vitrei structura*.
- Donders, FC. (1847). Hollandischen Beiträgen zu den Anatomischen und Physiologischen Wissenschaften, vol. 1. *Botticher'sche Buchhandlung. Amsterdam*.
- Druault, A. (1913). Développement du corps vitré et de la zonule. *Bibl. Anat*, 23, 33-53.
- Druault, A. (1914). Développement de l'appareil suspenseur du cristallin chez l'homme et la souris. *Arch. Ophtal.(Paris)*, 34, 1-23.
- Druault, Dr A. (1904). *Appareil de la vision*.
- Druault, Dr Arthur Frédéric Pierre, y Charpy, Dr Adrien. (1911). *Développement de l'organe de la vision et anatomie du globe de l'oeil*: Masson.
- Dubois-Poulsen, A. (1958). *The life y works of André Magitot*. Paper presented at the Ann Ocul (Paris).
- Duguid, IM. (1967). Busacca, A manuel de biomicroscopie oculaire: Longman Group UK Ltd.
- Duke-Elder, S. (1963). Embryology: System of Ophthalmology. *Normal and Abnormal Development*, 3(Part i).
- Duke-Elder, S Wybar. (1961). System of ophthalmology vol11: the anatomy of the visual system.
- Duke-Elder, Stewart. (1961). *System of Ophthalmology: The anatomy of the visual system* (Vol. 2): H. Kimpton.
- Duke-Elder, Stewart. (1962). *System of Ophthalmology: The foundations of ophthalmology* (Vol. 7): Mosby.

- Duke-Elder, Stewart, y Jay, Barrie. (1969). *Diseases of the lens and vitreous*: Kimpton.
- Duke-Elder, W. S. (1929). The physico-chemical properties of the vitreous body. *J Physiol*, 68(2), 155-165.
- Duke-Elder, W. S., Robertson, E. B., y Davson, H. (1935). Studies on the vitreous body. I. *Biochem J*, 29(1), 72-75.
- Duke-Elder, S, y Cooks, C. (1963). Embryology of the eye. *System of Ophthalmology*, 3(Part 1), 82-207.
- Dunker, Stephan, Glinz, Judith, y Faulborn, Jurgen. (1996). Morphologic studies of the peripheral vitreoretinal interface in humans reveal structures implicated in the pathogenesis of retinal tears. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 17(2), 124-130.
- Duval, Mathias Marie. (1879). *Technique de l'emploi du collodion humide pour la pratique des coupes microscopiques*.
- Dwivedi, Girish, y Dwivedi, Shridhar. (2007). Sushruta-the clinician-teacher par excellence. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 49(4), 243.
- Eastwood, Bruce. (1986). Alhazen, Leonardo, and late-medieval speculation on the inversion of images in the eye. *Annals of science*, 43(5), 413-446.
- Eisner, G. (1972). Zur Spaltlampenmikroskopie des Glaskörpers. *Ophthalmologica*, 165(3-4), 277-283.
- Eisner, G. (1974). Die Untersuchung des Glaskörpers—ihre Bedeutung für die Prognosestellung bei intraokularen Erkrankungen. *Bücherei des Augenarztes (Hrsg. F. Hollwich) H*, 65(1).
- Eisner, G. (1982). Clinical anatomy of the vitreous. *Biomedical foundations of ophthalmology*, 1, 7-12.

- Eisner, G, y Daicker, B. (1977). Normvarianten in der Fundusperipherie *Periphere Retina* (pp. 117-122): Springer.
- Eisner, G. (1971a). [Post Mortem slitlamp study of the vitreous body. 3. Relation to histology, biomicroscopy and clinical applications]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 182(1), 23-40.
- Eisner, G. (1971b). [Post Mortem slitlamp study of the vitreous body. I. Preparation and examination technique]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 182(1), 1-7.
- Eisner, G. (1971c). [Post Mortem slitlamp study of the vitreous body. II. Pattern of vitreous structures made visible by the slitbeam]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 182(1), 8-22.
- Eisner, G. (1972). [Slit lamp microscopy of the vitreous body]. *Ophthalmologica*, 165(3-4), 277-283.
- Eisner, G. (1973a). [Slit lamp studies on the vitreous body in autopsy. IV. The vitreous body on equatorial degenerations]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 187(1), 1-4.
- Eisner, G. (1973b). [Slit lamp studies on the vitreous body in autopsy. V. The vitreous body in the young child]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 187(1), 5-20.
- Eisner, G. (1973c). [Vitreous body examination by the slit lamp]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*, 86(0), 287-290.
- Eisner, G. (1974). [Examination of the vitreous body, its significance for prognosis in intraocular diseases]. *Buch Augenarzt*(65), 1-32.
- Eisner, G. (1975a). Clinical examination of the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 95(3), 360-363.
- Eisner, G. (1975b). [Gross anatomy of the vitreous body (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 193(1), 33-56.

- Eisner, G. (1978). [Photocoagulation and vitreous growth. Experiments on development of the vitreous (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 206(1), 33-38.
- Eisner, G. (1989). [Posterior vitreous detachment]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 194(5), 389-392. doi: 10.1055/s-2008-1046391
- Eisner, G., y Bachmann, E. (1974a). [Site lamp examinations of unfixed vitreous in the horse (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 192(1), 1-8.
- Eisner, G., y Bachmann, E. (1974b). [Slit-lamp examination of unfixed vitreous in bovines (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 191(4), 329-342.
- Eisner, G., y Bachmann, E. (1974c). [Slit-lamp examination of unfixed vitreous in cats (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 191(4), 343-350.
- Eisner, G., y Bachmann, E. (1974d). [Slit-lamp examination of unfixed vitreous in sheep, pigs, dogs, apes and rabbits (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 192(1), 9-17.
- Eisner, Georg. (1971). Autoptische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 182(1), 23-40.
- Eisner, Georg. (1973). Autoptische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 187(1), 5-20.
- Eisner, Georg. (1975). Zur anatomie des glaskörpers. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 193(1), 33-56.

- Eisner, Georg. (1976). The anatomy and biomicroscopy of the vitreous body *New Developments in Ophthalmology Nijmegen 16–18 October 1975* (pp. 87-104): Springer.
- Eisner, Georg. (1978). Lichtkoagulation und Glaskörperbildung. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 206(1), 33-38.
- Eisner, Georg, y Bachmann, Eva. (1974a). Vergleichend morphologische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers bei der Katze. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 191(4), 343-350.
- Eisner, Georg, y Bachmann, Eva. (1974b). Vergleichend morphologische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers beim Pferd. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 192(1), 1-8.
- Eisner, Georg, y Bachmann, Eva. (1974c). Vergleichend morphologische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers beim Rind. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 191(4), 329-342.
- Eisner, Georg, y Bachmann, Eva. (1974d). Vergleichend morphologische Spaltlampenuntersuchung des Glaskörpers von Schaf, Schwein, Hund, Affen und Kaninchen. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 192(1), 9-17.
- El Bayadi, George. (1953). New method of slit-lamp micro-ophthalmoscopy. *Br J Ophthalmol*, 37(10), 625.
- Elschnig, Anton. (1901). *Stereoskopisch-photographischer Atlas der pathologischen Anatomie des Auges*: Braumüller.

- Erggelet, H. (1914). Klinische Befunde bei fokaler Beleuchtung mit der Gullstrandschen Nernstspaltlampe. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 53, 449-470.
- Eve, Arthur Stewart, Creasey, Clarence Hamilton, baron Schuster, Claude Schuster, y Tyndall, Louisa Charlotte Hamilton. (1945). *Life and work of John Tyndall*: Macmillan y Company Limited.
- Faulborn, J. (1982). Histologie des Glaskörpers. *Klin Monbl Augenheilkd*, 180(05), 326-328.
- Faulborn, J. (1982). Combined macroscopic, light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic investigation of the vitreous body. I. An improved celloidin embedding method for histologic, SEM and TEM preparation of the vitreous body. *Ophthalmic Res*, 14(2), 113-116.
- Faulborn, J., y Bowald, S. (1982). Combined macroscopic, light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic investigation of the vitreous body. II. The anterior vitreous cortex. *Ophthalmic Res*, 14(2), 117-123.
- Faulborn, J., y Bowald, S. (1983a). Combined macroscopic, light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic investigation of the vitreous body. 3. The structure of the anterior border layer of the vitreous. *Ophthalmic Res*, 15(1), 11-18.
- Faulborn, J., y Bowald, S. (1983b). [Histological findings in the vitreous body in posterior rhegmatogenous vitreal detachment]. *Fortschr Ophthalmol*, 80(4), 329-332.
- Faulborn, J., y Bowald, S. (1983c). [Structure of the anterior border layer of the vitreous body]. *Fortschr Ophthalmol*, 79(5), 422-423.
- Faulborn, J., y Bowald, S. (1985). Microproliferations in proliferative diabetic retinopathy and their relationship to the vitreous: corresponding light and

electron microscopic studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 223(3), 130-138.

- Feneis, Heinz. (2000). *Pocket atlas of human anatomy: based on the international nomenclature*: Thieme.
- Fercher, Adolf F, Li, Hai C, y Hitzenberger, Christoph K. (1993). Slit lamp laser Doppler interferometer. *Lasers Surg Med*, 13(4), 447-452.
- Fercher, Adolph F, Hitzenberger, Ch K, Kamp, G, y El-Zaiat, Sy Y. (1995). Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics Communications*, 117(1), 43-48.
- Ferner, Helmut, y Pernkopf, Eduard. (1963). *Atlas der topographischen und angewandten Anatomie des Menschen. 1. Kopf und Hals*: Urban y Schwarzenberg.
- Fine, B. S., y Tousimis, A. J. (1961). The structure of the vitreous body and the suspensory ligaments of the lens. *Arch Ophthalmol*, 65, 95-110.
- Fine, H. F., y Spaide, R. F. (2006). Visualization of the posterior precortical vitreous pocket in vivo with triamcinolone. *Arch Ophthalmol*, 124(11), 1663. doi: 10.1001/archopht.124.11.1663
- Fischel, Alfred. (1900). über die Regeneration der Linse. *Anatomische Hefte*, 14(1), 1-255.
- Fitch, J. M., Mentzer, A., Mayne, R., y Linsenmayer, T. F. (1988). Acquisition of type IX collagen by the developing avian primary corneal stroma and vitreous. *Dev Biol*, 128(2), 396-405.
- Fledelius, H. C. (1982). Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. IV. Ultrasound ophthalmometry of vitreous and axial length. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 60(3), 403-411.

- Follin, Francois Anthyme Eugene. (1863). *Lecons sur l exploration de l oeil*: A. Delahaye.
- Foos, R. Y. (1973). Anatomic and pathologic aspects of the vitreous body. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 77(2), OP171-183.
- Foos, R. Y. (1975). Ultrastructural features of posterior vitreous detachment. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 196(2), 103-111.
- Foos, R. Y. (1977). Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 16(5), 416-422.
- Foos, R. Y., y Roth, A. M. (1973). Surface structure of the optic nerve head. 2. Vitreopapillary attachments and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*, 76(5), 662-671.
- Foos, Robert Y. (1972). Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 11(10), 801-808.
- Ford, Brian J. (1991). *The Leeuwenhoek Legacy*: Lubrecht y Cramer Ltd.
- Fracassi, Guido. (1923). Entwicklung und Morphologie des Glaskörpers beim Menschen und bei einigen Säugetieren. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 111(3), 219-308.
- Fracassi, Guido. (1925). Bemerkungen zur Embryologie des Auges. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 115(2), 215-233.
- Francois, J., Victoria-Troncoso, V., y Albarran, E. (1970). The histochemical structure of the vitreous fibers studies by phase contrast microscopy. *Am J Ophthalmol*, 69(5), 763-773.
- Francois, J., Victoria-Troncoso, V., y Estupinan Fazio, C. (1971). [Vitreous body structure]. *Ann Ocul (Paris)*, 204(12), 1299-1316.
- Francois, J., Victoria-Troncoso, V., y Maudgal, P. C. (1976). Immunology of the vitreous body. *Mod Probl Ophthalmol*, 16, 196-207.

- Franz, V. (1913). Neuere Untersuchungen über das Sehorgan. *Naturwissenschaften*, 1(32), 757-760.
- Franz, Victor. (1912). Histogenetische Theorie des Glaskörpers. *Arch. f. vgl. Ophthalmol. Herausgegeben von G. Freytag*, 3.
- Freeman, H. M. (1968). The lens and vitreous. *Arch Ophthalmol*, 80(1), 132-144.
- Freeman, H. M. (1970). The lens and vitreous. *Arch Ophthalmol*, 84(5), 675-689.
- Freeman, M. I., Jacobson, B., Toth, L. Z., y Balazs, E. A. (1968). Lysosomal enzymes associated with vitreous hyalocyte granules. 1. Intracellular distribution patterns of enzymes. *Exp Eye Res*, 7(1), 113-120.
- Friedenwald, J. S., y Stiehler, R. D. (1935). The Structure of the Vitreous. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 33, 237-265.
- Froriep, August. (1906). Über die Herleitung des Wirbeltierauges vom Auge der Ascidienlarve. *Verh. d. anat. Gesellsch*, 2.
- Gabriele, Michelle Lynn. (2010). *Nanoparticle contrast agents for optical coherence tomography*. University of Pittsburgh.
- Gage, Simon Henry. (1920). Modern dark-field microscopy and the history of its development. *Transactions of the American Microscopical Society*, 39(2), 95-141.
- Gantenbein, A., y Eisner, G. (1992). [Unexpected changes in the vitreous body after posterior detachment]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 200(5), 484-485. doi: 10.1055/s-2008-1045801
- García de Cortázar, José Ángel. (1981). Historia de España Alfaguara: Tomo II: La época medieval, Madrid.
- Gärtner, J. (1971). The fine structure of the vitreous base of the human eye and pathogenesis of pars planitis. *Am J Ophthalmol*, 71(6), 1317.

- Gartner, J. (1965a). [Electron microscopic studies on vitreous body-cortical cells and zonular fibers]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 66(5), 737-764.
- Gartner, J. (1965b). [The fine structure of the vitreous body cortex of the human eye at the ora serrata retinae in old age]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 168(6), 529-562.
- Gartner, J. (1966). Electron-microscopic observations of the relationships between vitreous body and retina. *Bibl Ophthalmol*, 70, 67-75.
- Gartner, J. (1972). The vitreous base of the human eye and 'pars planitis'. *Mod Probl Ophthalmol*, 10, 250-255.
- Gartner, J. (1975). Physical structures of the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 95(3), 364-368.
- Gartner, J. (1986). Electron-microscopic study on the fibrillar network and fibrocyte--collagen interactions in the vitreous cortex at the ora serrata of human eyes with special regard to the role of disintegrating cells. *Exp Eye Res*, 42(1), 21-33.
- Gasson, Walter. (1986). ROMAN OPHTHALMIC SCIENCE (743 BC-AD 476). *Ophthalmic and Physiological Optics*, 6(3), 255-267.
- Gentry, James W. (1997). The legacy of John Tyndall in aerosol science. *Journal of aerosol science*, 28(8), 1365-1372.
- George Shadbolt, Esq. (1857). Microscopical Society. *Balance*, 54(12), 0.
- Gilgenkrantz, Simone. (2011). [Greatness and tribulations of Zeiss and Leitz, two famous German optic companies-I. Zeiss]. *Medecine sciences: M/S*, 27(2), 204-207.
- Giraud-Teulon, Mark-Antoine Louis Felix. (1861). *Ophthalmoscopie binoculaire ou s' exerçant par le concours des deux yeux associés: extrait d'un traité de la vision binoculaire*: Typ. J. van Buggenhoudt.

- Gloor, B. P. (1969a). Cellular proliferation on the vitreous surface after photocoagulation. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 178(2), 99-113.
- Gloor, B. P. (1969b). Mitotic activity in the cortical vitreous cells (hyalocytes) after photocoagulation. *Invest Ophthalmol*, 8(6), 633-646.
- Gloor, B. P. (1973a). [Development of the vitreous body and zonula. II. Vitreous body cells during development and regression of hyaloid vessels and the lenticular vascular tunic]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 186(4), 311-328.
- Gloor, B. P. (1973b). [Development of the vitreous body and zonula. IV. Relations between zonula, hyaloid vessels and vascular tunic of the lens]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 187(1), 45-60.
- Gloor, B. P. (1978). Radioisotopes for research into vitreous and zonule. *Adv Ophthalmol*, 36, 63-73.
- Gloor, Balder P. (2008). Alfred Vogt (1879–1943). *Surv Ophthalmol*, 53(6), 655-663.
- Gloor, BP, y Daicker, BC. (1974). Pathology of the vitreo-retinal border structures. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 95(3), 387-390.
- Gloor, BR. (2009). Hans Goldmann (1899-1991). *Eur J Ophthalmol*, 20(1), 1-11.
- Goedbloed, J. (1934). Studien am Glaskörper. I. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 132(3), 323-352.
- Goldmann, H. (1949). Slit-lamp examination of the vitreous and the fundus. *Br J Ophthalmol*, 33(4), 242-247.
- Goldmann, H. (1954). [Biomicroscopy of vitreous humor]. *Ophthalmologica*, 127(4-5), 334-339.

- Goldmann, H. (1956). Slitlamp microscopy of the vitreous and the fundus. *Am J Ophthalmol*, 42(6), 887-897.
- Goldmann, H. (1968). [Biomicroscopy of the living normal human vitreous body]. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*, 68, 15-29.
- Gomis, Alberto. (1992). *Las civilizaciones fluviales, Egipto y Mesopotamia*: Akal.
- Gorin, George. (1982). *History of ophthalmology*: Raven Press.
- Greeff, Richard. (1905). Studien zur Pathologie der Glaskörperfibrille. *Arch. f. Augenheilk*, 53, 119.
- Greeff, Richard. (1927). Zur Kritik der sog. Gliazellen im Glaskörper. *Klin. Monatsbl. Augenh.(Supp.)*, 78, 246-249.
- Green, WR. (1994). Vitreoretinal juncture. *Retina*, 3, 1871-1874.
- Grignolo, A. (1954). [Studies of the submicroscopical structure of ocular tissues]. *Boll Ocul*, 33(9), 513-652.
- Grignolo, A. (1952). Fibrous components of the vitreous body. *AMA Arch Ophthalmol*, 47(6), 760-774.
- Grignolo, A. (1953a). [Preliminary observations with polarized light on the submicroscopic structure of the vitreous]. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 29(5), 1099-1100.
- Grignolo, A. (1953b). [The present knowledge of the structure of the vitreous body]. *Bibl Ophthalmol*, 58, 1-35.
- Gross, Charles G. (1981). Ibn-al-Haytham on eye and brain, vision and perception. *Bull. Islamic Med*, 1, 309-312.
- Gross, Jerome, Matoltsy, A Gedeon, y Cohen, Carolyn. (1955). Vitrosin: A member of the collagen class. *J Biophys Biochem Cytol*, 1(3), 215-220.

- Grulkowski, Ireneusz, Liu, Jonathan J, Potsaid, Benjamin, Jayaraman, Vijaysekhar, Jiang, James, Fujimoto, James G, y Cable, Alex E. (2013). High-precision, high-accuracy ultralong-range swept-source optical coherence tomography using vertical cavity surface emitting laser light source. *Opt Lett*, 38(5), 673-675.
- Gullstrand, A. (1912). Die Nernspaltlampe in der ophthalmologischen Praxis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 50(483), 19.
- Gupta, Priya, Yee, Kenneth MP, Garcia, Patricia, Rosen, Richard B, Parikh, Jignesh, Hageman, Gregory S, . . . Sebag, J. (2011). Vitreoschisis in macular diseases. *British journal of ophthalmology*, 95(3), 376-380.
- Haddad, A., Salazar, J. J., Laicine, E. M., Ramirez, A. I., Ramirez, J. M., y Trivino, A. (2003). A direct contact between astrocyte and vitreous body is possible in the rabbit eye due to discontinuities in the basement membrane of the retinal inner limiting membrane. *Braz J Med Biol Res*, 36(2), 207-211.
- Haemers, A. (1903). Regeneration du corps vitre. *Arch. d'Opht.*, t.
- Halecki, Oskar. (1950). *The limits and divisions of European history*: Sheed y Ward.
- Halecki, Oskar, y Simon, Andrew L. (1952). *Borderlands of western civilization: A history of East Central Europe*: Ronald Press Company.
- Halfter, W., Dong, S., Schurer, B., Ring, C., Cole, G. J., y Eller, A. (2005). Embryonic synthesis of the inner limiting membrane and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(6), 2202-2209. doi: 10.1167/iovs.04-1419
- Halfter, Willi, Sebag, J, y Cunningham Jr, Emmett T. (2014). II. E. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane *Vitreous* (pp. 165-191): Springer.
- Hamburg, A. (1959). Some investigations on the cells of the vitreous body. *Ophthalmologica*, 138, 81-107.

- Hamilton, WJ, Boyd, JD, y Mossman, HW. (1959). Human embryology 3rd ed. *Heifer and Sons Ltd, Cambridge, England*.
- Hannover, Adolph. (1845). Entdeckung des Baues des Glaskörpers.
- Hannover, Adolph. (1852). *Das Auge: Beiträge zur Anatomie Physiologie und Pathologie dieses Organs*: Voss.
- Hansen, Julie V. (1996). Resurrecting death: anatomical art in the cabinet of Dr. Frederik Ruysch. *The Art Bulletin*, 78(4), 663-680.
- Hansson, H. A. (1969). Scanning electron microscopy of the vitreous body in the rat eye. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 101(3), 323-337.
- Haritoglou, C, y Sebag, J. (2014). Indications and considerations for chromodissection. *Retinal Physician*, 11(5), 34-39.
- Haritoglou, C., Gandorfer, A., y Kampik, A. (2003). Indocyanine green can distinguish posterior vitreous cortex from internal-limiting membrane during vitrectomy with removal of epiretinal membrane. *Retina*, 23(2), 262.
- Haritoglou, C., Strauss, R., Priglinger, S. G., Kreutzer, T., y Kampik, A. (2008). Delineation of the vitreous and posterior hyaloid using bromophenol blue. *Retina*, 28(2), 333-339. doi: 10.1097/IAE.0b013e31814fb0ff
- Haritoglou, Christos, Gandorfer, Arnd, y Kampik, Anselm. (2014). VA 3. Chromodissection in Vitreoretinal Surgery *Vitreous* (pp. 601-611): Springer.
- Heegaard, S, Jensen, OA, y Prause, JU. (1988). Structure of the vitread face of the monkey optic disc (Macacca mulatta). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 226(4), 377-383.
- Heegaard, Steffen. (1996). Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta ophthalmologica Scandinavica. Supplement*(222), 1-31.

- Heesch, Karl. (1926). Ultramikroskopische Untersuchungen über die Struktur im Glaskörper des Tierauges. *Fortschrittsberichte über Kolloide und Polymere*, 23(1), 78-84.
- Henle, Jacob. (1841). *Allegemeine Anatomie*: L. Voss.
- Henle, Jacob. (1873). *Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen: Bd. Handbuch der Eingeweidelehre des Menschen. 2. Aufl. 1873* (Vol. 2): Friedrich Vieweg.
- Henrich, Paul B, Monnier, Christophe A, Halfter, Willi, Haritoglou, Christos, Strauss, Rupert W, Lim, Roderick YH, y Loparic, Marko. (2012). Nanoscale topographic and biomechanical studies of the human internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(6), 2561-2570.
- Hilding, A. C. (1954). Alterations in the form, movement, and structure of the vitreous body in aphakic eyes. *AMA Arch Ophthalmol*, 52(5), 699-709.
- Hilding, AC. (1954). Normal vitreous, its attachments and dynamics during ocular movement. *AMA archives of ophthalmology*, 52(4), 497-514.
- Hipócrates, y Gual, Carlos García. (2003). *Tratados hipocráticos*: Gredos.
- Hirschberg, Julius. (1911). *Geschichte der Augenheilkunde* (Vol. 3): Wilhelm Engelmann.
- Hirschberg, Julius. (1982). *The History of Ophthalmology: Antiquity* (Vol. 1): JP Wayenborgh.
- Hirschberg, Julius. (2000). *The ophthalmology of Aëtius of Amida* (Vol. 8): JP Wayenborgh.
- Hirschberg, Julius, von Haugwitz, Thilo, Bartisch, George, Mishima, Saiichi, Schett, Alfred, y Lanthony, Philippe. (2002). *The history of ophthalmology* (Vol. 12): Wayenborg.
- His, Wilhelm. (1870). Beschreibung eines Mikrotoms. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 6(1), 229-232.

- Hobsbawm, Eric J. (1994). *The age of extremes: a history of the world, 1914-1991*: Pantheon Books New York.
- Hoffman, Robert, y Gross, Leo. (1975). Modulation contrast microscope. *Appl Opt*, 14(5), 1169-1176.
- Hofmann, H. (1978). [Ultrastructure of the trabecular region, the lens, the zonula and the anterior limiting membrane of the vitreous body]. *Buch Augenarzt*, 72, 112-124.
- Hogan, M. J. (1963). The Vitreous, Its Structure, and Relation to the Ciliary Body and Retina. Proctor Award Lecture. *Invest Ophthalmol*, 2, 418-445.
- Hogan, M. J. (1975). Inflammation and its effect on the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 95(3), 378-381.
- Hogan, Michael J. (1963). The Vitreous, Its Structure, and Relation to the Ciliary Body And Retina Proctor Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2(5), 418-445.
- Hogan, Michael J. (1976). The normal vitreous and its ultrastructure. *Advances in vitreous surgery/Ed. by Irvine AR, O Malley C. Illinois*.
- Hogan, Michael John, Alvarado, Jorge A, y Weddell, Joan Esperson. (1971). *Histology of the human eye: an atlas and textbook*: Saunders Philadelphia.
- HOMÉRICOS, EN LOS CANTOS. (2001). LA MEDICINA PRETÉCNICA GRIEGA. *Hitos en la Historia Universal de la Medicina*, 17.
- Hooke, Robert. (2007). *Micrographia or some physiological Descriptions of Minute Bodies*: Cosimo, Inc.
- Howard, HARVEY J. (1922). The origin of the vitreous. *Amer. J. Ophthalm*, 3.
- Hoyos, Jairo E, y Martínez-Toldos, José J. (2006). *Dr Hoyos Step by Step Basic Vitrectomy*: JAYPEE BROTHERS PUBLISHERS.

- Hruby, K. (1950). Slit lamp microscopy of the posterior section of the eye with the new preset lens. *Arch Ophthalmol*, 43(2), 330-336.
- Hruby, K. (1954). Clinical examination of the vitreous body. *Proc R Soc Med*, 47(3), 163-170.
- Hruby, Karl, y Posner, Adolph. (1950). *Spaltlampen-mikroskopie des hinteren Augenabschnittes: Untersuchungstechnik, Ergebnisse und praktische Bedeutung*: Urban y Schwarzenberg.
- Hultsch, E, y Balazs, EA. (1973). *In vitro synthesis of glycosaminoglycans and glycoproteins by cells of the vitreous body*. Paper presented at the Abstracts Spring 1973 Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- ibn Ishaq, Hunain. Liber de oculis. *Omnia opera Ysaac*.
- Itakura, H., Kishi, S., Li, D., y Akiyama, H. (2013). Observation of posterior precortical vitreous pocket using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54(5), 3102-3107. doi: 10.1167/iov.13-11769
- Iwanoff, A. (1865). Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. *Archiv für Ophthalmologie*, 11(1), 135-170.
- Iwanoff, A. (1868). Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Frosch-Glaskörpers. *Zentralbl. fd med. Wissensch., Bd*, 6, 129-132.
- Iwanoff, A. (1872). Glaskörper. *Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben*, 2.
- Jacobson, B. (1967). Synthesis and degradation fo UDP-glucuronic acid in the hyalocytes of calf vitreous. *Exp Eye Res*, 6(4), 332-335.
- Jacobson, B. (1984). Identification of sialyl and galactosyl transferase activities in calf vitreous hyalocytes. *Curr Eye Res*, 3(8), 1033-1041.

- Jardine, Lisa. (2003). *The curious life of Robert Hooke: the man who measured London*: HarperCollins UK.
- Jean-Pierre, Azéma. (1993). La Seconde Guerre mondiale matrice du temps présent. *Jacques Le*, 603.
- Jerdan, JA, Kao, L, y Glaser, BM. (1986). The inner limiting membrane: a modified basement membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27(Suppl), 230.
- John, Henry J. (1953). Jan Evangelista Purkyně: Czech Scientist and Patriot (1787-1869). *Proc R Soc Med*, 46(11), 933.
- Jokl, Alexander. (1927). *Vergleichende untersuchungen über den bau und die entwicklung des glaskörpers und seiner inhaltsgebilde bei wirbeltieren und beim menschen*. Almquist y Wiksells boktryckeri-A.-B.
- Jongebloed, W. L., Humalda, D., y Worst, J. F. (1986). A SEM-correlation of the anatomy of the vitreous body: making visible the invisible. *Doc Ophthalmol*, 64(1), 117-127.
- Jongebloed, W. L., y Worst, J. F. (1987). The cisternal anatomy of the vitreous body. *Doc Ophthalmol*, 67(1-2), 183-196.
- Kadonosono, K., Kamezawa, H., Uchio, E., Tamaki, Y., y Araie, M. (2006). Bimanual vitreous surgery with slit-beam illumination and a multicoated contact lens. *Retina*, 26(6), 708-709. doi: 10.1097/01.iae.0000236486.18971.4a
- Kadonosono, K., Yabuki, K., Nishide, T., Nomura, E., Uchio, E., y Yamakawa, T. (2004). Multicoated contact lens for bimanual vitreous surgery without endoillumination. *Arch Ophthalmol*, 122(3), 367-368. doi: 10.1001/archophth.122.3.367
- Kadonosono, K., Yamakawa, T., Uchio, E., Watanabe, Y., Yanagi, Y., Tamaki, Y., y Araie, M. (2008). Fibrovascular membrane removal using a high-

performance 25-gauge vitreous cutter. *Retina*, 28(10), 1533-1535. doi: 10.1097/IAE.0b013e318186699b

- Kakehashi, A., Akiba, J., y Trempe, C. L. (1991). Vitreous photography with a +90-diopter double aspheric preset lens vs the El Bayadi-Kajiura preset lens. *Arch Ophthalmol*, 109(7), 962-965.
- Kawashima, Motoko, Kawashima, Shinichi, Dogru, Murat, Inoue, Makoto, y Shimazaki, Jun. (2010). Endoscopy-guided vitreoretinal surgery following penetrating corneal injury: a case report. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 4, 895.
- Kefalides, NA, y Alper, R. (1988). Structure and organization of macromolecules in basement membranes. *Collugen: Chemisity, BiologyandBiorechnology*, 2, 73-94.
- Kessler, Leonhard. (1877). *Zur Entwicklung des Auges der Wirbelthiere: Vogel*.
- Ketterling, Jeffrey A, Aristizabal, Orlando, Turnbull, Daniel H, y Lizzi, Frederic L. (2005). Design and fabrication of a 40-MHz annular array transducer. *Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, IEEE Transactions on*, 52(4), 672-681.
- Kharlap, S. I., Shchegoleva, T. A., Andzhelova, D. V., y Fakhrutdinova, A. F. (2012). [Morphological and functional features of vitreous]. *Vestn Oftalmol*, 128(3), 48-54.
- Kharlap, S. I., Shegoleva, T. A., Nasnikova, K. S., Avetisov, K. S., Filonenko, I. V., Andzhelova, D. V., . . . Fakhrutdinova, A. G. (2012). [Characteristics of vitreous structure in rhegmatogenous hyaloid membrane detachment]. *Vestn Oftalmol*, 128(6), 6-14.

- Kingston, Zabrina S, Provis, Jan M, y Madigan, Michele C. (2014). II. A. Development and Developmental Disorders of Vitreous *Vitreous* (pp. 95-111): Springer.
- Kinsey, V Everett. (1967). Further study of the distribution of chloride between plasma and intraocular fluids of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 6(4), 395-400.
- Kiryu, Junichi, Ogura, Yuichiro, Shahidi, Mahnaz, Mori, Marek T, Blair, Norman P, y Zeimer, Ran. (1993). Enhanced visualization of vitreoretinal interface by laser biomicroscopy. *Ophthalmology*, 100(7), 1040-1043.
- Kishi, S., Demaria, C., y Shimizu, K. (1986). Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol*, 9(4), 253-260.
- Kishi, S., Demaria, C., y Yamazaki, S. (1985). [Scanning electron microscopy of the fovea after spontaneous vitreous detachment]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 89(11), 1251-1257.
- Kishi, S., y Shimizu, K. (1990). Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol*, 108(7), 979-982.
- Kishi, S., Yokozuka, K., y Kamei, Y. (1991). [The state of the vitreous in idiopathic macular holes]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 95(7), 678-685.
- Kita, Takeshi, Sakamoto, Taiji, y Ishibashi, Tatsuro. (2014). II. D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease *Vitreous* (pp. 151-164): Springer.
- Klebs, E. (1869). Die Einschmelzungs-Methode, ein Beitrag zur mikroskopischen Technik. *Arch micro Anat Entw*, 5, 164-166.
- Koby, F. (1920). L'ophtalmoscopie de l'œil malade à la lumière anérythre. *Rev. gén. Ophtalm*, 34, 361.
- Koby, F Ed, y Lacarrère, J López. (1932). Biomicroscopie du corps vitré.

- Koch, C. (1952a). [Experimental formation of film in the vitreous body and subretinal fluid]. *Ophthalmologica*, 124(6), 340-353.
- Koch, C. (1952b). [Filaments of the vitreous body; morphological experimental study on the vitreous body of the *Thynnus thynnus*]. *Ann Ottalmol Clin Ocul*, 78(10), 881-892.
- Koch, C. (1953). [Fibers of the vitreous; experimental studies on the morphology of the vitreous of the tunny]. *Ophthalmologica*, 126(1), 58-63.
- Koeppe, L. (1917). Clinical observations with the slit lamp. *Arch Ophthalmol*, 90, 232-238.
- Koeppe, L. (1921). Die Biomikroskopie des lebenden Auges. *Bd. IJ Springer*.
- Köhler, August. (1893). Ein neues Beleuchtungsverfahren für mikrophotographische Zwecke. *Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie und für mikroskopische Technik*, 10(4), 433-440.
- Kotajima, N., Kanda, T., Yuuki, N., Kimura, T., Kishi, S., Fukumura, Y., . . . Kobayashi, I. (2001). Type IV collagen serum and vitreous fluid levels in patients with diabetic retinopathy. *J Int Med Res*, 29(4), 292-296.
- Kruger, Lawrence. (1963). François Pourfour du Petit: 1664–1741. *Experimental neurology*, 7(1), ii-v.
- KUWABARA, TOICHIRO, y Cogan, David G. (1960). Studies of retinal vascular patterns: Part I. Normal architecture. *Arch Ophthalmol*, 64(6), 904-911.
- La Berge, Ann. (1999). The history of science and the history of microscopy. *Perspectives on Science*, 7(1), 111-142.
- Laín Entralgo, Pedro. (1973). *Historia universal de la medicina*: Salvat Editores.
- Laín Entralgo, Pedro. (1978). *Historia de la Medicina*. *Barcelona: Salvat*, 363.

- Lang, Richard A, y Bishop, J Michael. (1993). Macrophages are required for cell death and tissue remodeling in the developing mouse eye. *Cell*, 74(3), 453-462.
- Larousse, Ediciones. Gran Historia Universal: Volumen.
- Larsen, J. S. (1971). The sagittal growth of the eye. 3. Ultrasonic measurement of the posterior segment (axial length of the vitreous) from birth to puberty. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 49(3), 441-453.
- Le Goff, M. M., y Bishop, P. N. (2008). Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)*, 22(10), 1214-1222. doi: 10.1038/eye.2008.21
- Lenhossék, Mihály. (1903). *Die Entwicklung des Glaskörpers*: Vogel.
- Lerche, W., y Wulle, K. G. (1968). [On the fine structure of the human embryonal vitreous body with special reference to its relationship to crystalline lens and retina]. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*, 68, 82-92.
- Lesk, M. R., Ammann, H., Marcil, G., Vinet, B., Lamer, L., y Sebag, M. (1993). The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol*, 115(5), 623-628.
- Li, D., Kishi, S., Itakura, H., Ikeda, F., y Akiyama, H. (2014). Posterior precortical vitreous pockets and connecting channels in children on swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(4), 2412-2416. doi: 10.1167/iovs.14-13967
- Li, X., Shi, X., y Fan, J. (2002). Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240(1), 56-62.
- Lieberkühn, Nathanael. (1872). *Ueber das Auge des Wirbelthierembryo*: Theodor Kay.

- Lim, H, De Boer, JF, Park, BH, Lee, EC, Yelin, R, y Yun, SH. (2006). Optical frequency domain imaging with a rapidly swept laser in the 815-870 nm range. *Opt Express*, 14(13), 5937-5944.
- Lister, Joseph Jackson. (1815). *On Some Properties in Achromatic Object-Glasses Applicable to the Improvement of the Microscope*. Paper presented at the Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London.
- Liu, J. J., Witkin, A. J., Adhi, M., Grulkowski, I., Kraus, M. F., Dhalla, A. H., . . . Fujimoto, J. G. (2014). Enhanced vitreous imaging in healthy eyes using swept source optical coherence tomography. *PLoS One*, 9(7), e102950. doi: 10.1371/journal.pone.0102950
- Longrigg, James. (2013). *Greek rational medicine: Philosophy and medicine from Alcmaeon to the Alexandrians*: Routledge.
- López Enríquez, M, y Costero, I. (1931). Sobre los caracteres de la microglía retiniana emigrada al humor vítreo. *Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural. Sección Geológica*(31), 425-431.
- López-Enríquez, M, y Costero, I. (1931). Über dem Charakter der retinalen in den Glaskörper ausgewanderten Mikroglia. *Bol. Soc. esp. Hist. nat*, 31, 425-431.
- Los, L. I. (2008). The rabbit as an animal model for post-natal vitreous matrix differentiation and degeneration. *Eye (Lond)*, 22(10), 1223-1232. doi: 10.1038/eye.2008.39
- Los, L. I., van der Worp, R. J., van Luyn, M. J., y Hooymans, J. M. (2003). Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(7), 2828-2833.

- Los, L. I., van Luyn, M. J., Eggli, P. S., Dijk, F., y Nieuwenhuis, P. (2000). Vascular remnants in the rabbit vitreous body. II. Enzyme digestion and immunohistochemical studies. *Exp Eye Res*, 71(2), 153-165. doi: 10.1006/exer.2000.0865
- Los, L. I., van Luyn, M. J., y Nieuwenhuis, P. (1999). Organization of the rabbit vitreous body: lamellae, Cloquet's channel and a novel structure, the 'alae canalis Cloqueti'. *Exp Eye Res*, 69(3), 343-350. doi: 10.1006/exer.1999.0708
- Los, L. I., van Luyn, M. J., y Nieuwenhuis, P. (2000). Vascular remnants in the rabbit vitreous body. I. Morphological characteristics and relationship to vitreous embryonic development. *Exp Eye Res*, 71(2), 143-151. doi: 10.1006/exer.2000.0864
- Los, LI. (2008). The rabbit as an animal model for post-natal vitreous matrix differentiation and degeneration. *Eye (Lond)*, 22(10), 1223-1232.
- Loukas, Marios, El-Sedfy, Abraham, Tubbs, R Shane, y Wartman, Christopher. (2007). Jules Germain Cloquet (1790–1883)—Drawing master and anatomist. *The American surgeon*, 73(11), 1169-1172.
- Lund-Andersen, Henrik, Sebag, J, Sander, Birgit, y La Cour, Morten. (2005). The vitreous. *Advances in Organ Biology*, 10, 181-194.
- Lutjen-Drecoll, E., Kaufman, P. L., Wasielewski, R., Ting-Li, L., y Croft, M. A. (2010). Morphology and accommodative function of the vitreous zonule in human and monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(3), 1554-1564. doi: 10.1167/iovs.09-4008
- Lutty, GA, Hasegawa, T, Baba, T, Grebe, R, Bhutto, I, y McLeod, DS. (2010). Development of the human choriocapillaris. *Eye (Lond)*, 24(3), 408-415.
- Luyendijk-Elshout, Antonie M. (1970). Death enlightened: a study of Frederik Ruysch. *JAMA*, 212(1), 121-126.

- Magitot, A, y Mawas, J. (1913). *Les Cellules du corps vitré de l'oeil humain*.
- Magnus, H. (1989). Ophthalmology of the ancients. Vol I. The monographs. History of ophthalmology by Julius Hirschberg. Oostende: JP Wayenborg; 1998. Sociedad e Instituciones. Tomo XVII-2: Madrid: Espasa Calpe SA.
- Magnus, Hugo. (1878). *Die Anatomie des Auges bei den Griechen und Römern*: Von Veit.
- Mainster, Martin A, Crossman, Janet L, Erickson, Phillip J, y Heacock, Gregory L. (1990). Retinal laser lenses: magnification, spot size, and field of view. *British journal of ophthalmology*, 74(3), 177-179.
- Maître-Jan, Antoine. (1740). *Traité des maladies de l'oeil et des remèdes propres pour leur guérison... par Me Antoine Maître-Jan*: la Veuve d'Houry.
- Mamou, Jonathan, Ketterling, Jeffrey A, y Silverman, Ronald H. (2008). Chirp-coded excitation imaging with a high-frequency ultrasound annular array. *Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, IEEE Transactions on*, 55(2), 508-513.
- Mann, I. (1928). The Development of the Human Eye. 1964. *Grune and Stratton New York*.
- Mann, Ida C. (1928). The development of the human eye.
- Mark, Harry H. (2010). Aqueous humor dynamics in historical perspective. *Surv Ophthalmol*, 55(1), 89-100.
- Martegiani, Francesco. (1814). *Novae observationes de oculo humano*.
- Martinez-Toldos, Jose J, Martinez-Toldos, Hoyos, y Hoyos, Jairo E. (2013). *Step by Step Vitrectomy*: JP Medical Ltd.
- Maspero, Henri. (1932). The mythology of modern China. *J. Hakin, C. Huart, R. Linossier, H. de Wilman-Grabowska, CH Marchal, H. Maspero y S.*

Eliseev, Asiatic mythology. A detailed description and explanation of the mythologies of all the great nations of Asia. New York, Crescent Books, 252-384.

- Matoltsy, A Gedeon. (1952). A study on the structural protein of the vitreous body (vitrosin). *J Gen Physiol*, 36(1), 29-37.
- Matoltsy, A. G., Gross, J., y Grignolo, A. (1951). A study of the fibrous components of the vitreous body of the electron microscope. *Proc Soc Exp Biol Med*, 76(4), 857-860.
- Mawas, Jacques, y Magitot, André. (1912). *Etude sur le développement du corps vitré et de la zonule chez l'homme*: Masson.
- Maycock, William d'A. (1932). The anatomy of the eye in the Seventeenth Century.. *Can Med Assoc J*, 26(1), 83.
- Mayer, August Franz Joseph Karl. (1819). *Über Histologie und eine neue Eintheilung der Gewebe des menschlichen Körpers*: Marcus.
- Mayne, R., Brewton, R. G., Wright, D. W., y Ren, Z. X. (1991). Morphological and biochemical studies of the structure of the vitreous and the zonular fibres. *Biochem Soc Trans*, 19(4), 868-871.
- McNeil, A. R., Gardner, A., y Stables, S. (1999). Simple method for improving the precision of electrolyte measurements in vitreous humor. *Clin Chem*, 45(1), 135-136.
- Meller, J. (1952). To Maximilian Salzmann on his 90th birthday. *Ophthalmologica*, 124(6), 380.
- Merkel, F. (1874). Makroskopische Anatomie. *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, ed, 1, 56.
- Meyer, Karl. (1958). *Chemical structure of hyaluronic acid*. Paper presented at the Federation proceedings.

- Meyer, Karl, y Palmer, John W. (1934). The polysaccharide of the vitreous humor. *Journal of Biological Chemistry*, 107(3), 629-634.
- Meyer, Karl, y Palmer, John W. (1936). On the nature of the ocular fluids. *Am J Ophthalmol*, 19(10), 859-865.
- Meyer, Peter, y Löffler, Karin U. (2006). *Stereoatlas of Ophthalmic Pathology: Anatomy and Pathology of the Peripheral Fundus (fundus Extremus): a Bequest of Professor Basil Daicker, Basel* (Vol. 3): Karger Medical and Scientific Publishers.
- Meyerhof, Max. (1926). New light on Hunain Ibn Ishaq and his period. *Isis*, 8(4), 685-724.
- Michael, AD. (1941). The History of the Royal Microscopical Society. *Journal of the Royal Microscopical Society*, 61(1-2), 16-29.
- Millburn, John R. (2000). *Adams of Fleet Street: Instrument Makers to King George III*: Ashgate Aldershot.
- Minot, CS. (1903). The history of the microtome. *Jour. Appl. Micr. and Lab. Methods*, 6, 2157-2160.
- Minsky, Henry. (1942). Concept of a zonular chamber: Preliminary Report. *Arch Ophthalmol*, 28(2), 214-217.
- Mohammed, F, y Arishiya, TF. Microtomes and microtome knives—A review and proposed classification. *Journal of The Faculty of Dentistry University of Malaya*, 43.
- Mörner, Carl Th. (1894). Untersuchung der Proteïnsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. II. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 18(3-4), 213-232.
- Moss, Ralph W. (1988). *Free radical: Albert Szent-Gyorgyi and the battle over vitamin C*: Paragon House.

- Muir, E. R., Zhang, Y., San Emeterio Nateras, O., Peng, Q., y Duong, T. Q. (2013). Human vitreous: MR imaging of oxygen partial pressure. *Radiology*, 266(3), 905-911. doi: 10.1148/radiol.12120777
- Mundt, G Henry, y Hughes, William F. (1956). Ultrasonics in ocular diagnosis. *Am J Ophthalmol*, 41(3), 488-498.
- Munteanu, G. (1981). [The retino-vitreous interface syndrome]. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol*, 25(2), 105-109.
- Murdin, P. (2000). Abbe, Ernst (1840-1905). *Encyclopedia of Astronomy and Astrophysics*, 1, 3392.
- Murube, Juan. (2007). Hunain's Eye: The Oldest Preserved Scientific Image of the Ocular Surface. *The ocular surface*, 5(3), 207-212.
- Nakata, Ko, Ohji, Masahito, Ikuno, Yasushi, Kusaka, Shunji, Gomi, Fumi, Kamei, Motohiro, . . . Tano, Yasuo. (2004). Wide-angle viewing lens for vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 137(4), 760-762.
- Newsome, D. A., Linsenmayer, T. F., y Trelstad, R. L. (1976). Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes. *J Cell Biol*, 71(1), 59-67.
- Nimni, Marcel E, Harkness, RD, y Nimni, ME. (1988). Collagen, Vol. I. *Biochemistry. CRC Press, Boca Raton, FL*.
- Nishikawa, S., y Tamai, M. (1996). Ultrastructure of hyaluronic acid and collagen in the human vitreous. *Curr Eye Res*, 15(1), 37-43.
- Norris, William F, y Oliver, CA. (1897). System of Diseases of the Eye, Philadelphia, J. B: Lippincott Company.
- O'Rahilly, Ronan, y Meyer, David B. (1960). The periodic acid-Schiff reaction in the cornea of the developing chick. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 121(5), 351-368.

- Ogawa, Koichi. (2002). Scanning electron microscopic study of hyalocytes in the guinea pig eye. *Archives of histology and cytology*, 65(3), 263-268.
- Ohji, Masahito, y Tano, Yasuo. (2004). Vitreoretinal surgery with slit-lamp illumination combined with a wide-angle-viewing contact lens. *Am J Ophthalmol*, 137(5), 955-956.
- Ohtsuki, M., Inoue, M., Uda, S., Tada, E., y Hirakata, A. (2012). Combining magnifying prismatic lens with wide-angle viewing system to enhance view of peripheral retina during vitreous surgery. *Retina*, 32(9), 1983-1987. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826711be
- Oksala, A. (1955a). Some observations on the structure of the vitreous body. I. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 33(3), 253-261.
- Oksala, A. (1955b). Some observations on the structure of the vitreous body. II. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 33(3), 263-269.
- Oksala, A. (1975). Ultrasonic findings in the vitreous body at different ages and in patients with detachment of the retina. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 197(1), 83-87.
- Oksala, A. (1978). Ultrasonic findings in the vitreous body at various ages. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 207(4), 275-280.
- Oksala, A., y Lehtinen, A. (1958a). Absorption of ultrasound in the aqueous humour, lens and vitreous body. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 36(4), 761-768.
- Oksala, A., y Lehtinen, A. (1958b). Investigations on the structure of the vitreous body by ultrasound. *Am J Ophthalmol*, 46(3 Part 1), 361-366.
- Oksala, A., y Lehtinen, A. (1961). Experimental researches on the diameter of meshes in the fibrous network of the vitreous body. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 39, 832-839.

- Oksala, Arvo, y Lehtinen, Antti. (1958). Studies on the structure of the vitreous body after refrigeration with carbon dioxide ice. *Acta Ophthalmol*, 36(5), 929-939.
- Osterlin, S. E. (1969). The synthesis of hyaluronic acid in the vitreous. IV. Regeneration in the owl monkey. *Exp Eye Res*, 8(1), 27-34.
- Osterlin, S. E., y Balazs, E. A. (1968). Macromolecular composition and fine structure of the vitreous in the owl monkey. *Exp Eye Res*, 7(4), 534-545.
- Osterlin, S. E., y Jacobson, B. (1968). The synthesis of hyaluronic acid in vitreous. II. The presence of soluble transferase and nucleotide sugar in the acellular vitreous gel. *Exp Eye Res*, 7(4), 511-523.
- Ouwendijk, George. (2005). The Physicist and Astronomer Christopher Scheiner: Biography, Letters, Works (review). *Renaissance Quarterly*, 58(1), 294-295.
- Pac, L., Synek, S., y Moster, M. F. (1989). Ultrastructure of the vitreous body of the rabbit. *Folia Morphol (Praha)*, 37(3), 314-318.
- Packer, AJ, y Newsome, DA. (1988). Practical guidelines for posterior segment biomicroscopy *Retinal Dystrophies and Degenerations* (pp. 1-4): Raven Press New York.
- Pajor, R. (1972). Freeze-cleaved replicas of rabbit vitreous. *Exp Eye Res*, 14(3), 292.
- Pajor, R. (1976). Freeze-cleaved replicas of the anterior surface of the vitreous body in premature infants. *J Pediatr Ophthalmol*, 13(2), 106-111.
- Pappas, George D, y Smelser, George K. (1958). Studies on the ciliary epithelium and the zonule: I. Electron microscope observations on changes induced by alteration of normal aqueous humor formation in the rabbit. *Am J Ophthalmol*, 46(5), 299-318.

- Pau, H. (1951). [Physiology and pathology of the vitreous body]. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*, 152(2-3), 201-247.
- Pau, H. (1957). [Development of the structures of vitreous body and of the zonula]. *Ophthalmologica*, 134(5), 320-331.
- Pau, H. (1969a). [The structure of the zonula in relation to embryonal blood vessels and to "vitreous cortex cells"]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 178(1), 44-50.
- Pau, H. (1969b). [The structures of the vitreous body in relation to embryonal blood vessels and vitreous-cortex-cells]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 177(3), 261-270.
- Pau, H. (1982). [The structure of the vitreous body in vivo and after fixation]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 219(1), 15-19.
- Pau, Hans. (1951). Betrachtungen zur Physiologie und Pathologie des Glaskörpers. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 152(2-3), 201-247.
- Pavlin, Charles J, Harasiewicz, Kasia, Sherar, Michael D, y Foster, F Stuart. (1991). Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology*, 98(3), 287-295.
- Pedler, Christopher. (1961). The inner limiting membrane of the retina. *Br J Ophthalmol*, 45(6), 423.
- Petit, François Pourfour. (1728). *Mémoire sur plusieurs découvertes faites dans les yeux de l'homme, des animaux à quatre pieds, les oiseaux et des poissons*.
- Peyman, G. A., Mainster, M. A., y Landers, M. B. (1995). A zoom lens for examination of the vitreous cavity and retina. *Ophthalmic Surg Lasers*, 26(5), 487-488.

- Phadnis, SV, y Irvine, LM. (2013). Fallopius: The great anatomist, surgeon and botanist. *Journal of Obstetrics y Gynaecology*, 33(2), 107-108.
- Pirie, A. (1949). The effect of hyaluronidase injection on the vitreous humour of the rabbit. *Br J Ophthalmol*, 33(11), 678-684.
- Pirie, A., Schmidt, G., y Water, J. W. (1948). Ox vitreous humour; the residual protein. *Br J Ophthalmol*, 32(6), 321-339.
- Pirie, A., Schmidt, G., y Waters, J. W. (1948). Ox Vitreous Humour. 1.-the Residual Protein. *Br J Ophthalmol*, 32(6), 321-339.
- Ponsioen, T. L., Hooymans, J. M., y Los, L. I. (2010). Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. *Prog Retin Eye Res*, 29(6), 580-595. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.07.001
- Prince, J Dyneley. (1904). The Code of Hammurabi: JSTOR.
- Propst, A., y Leb, D. (1964). [Comparative Electron Microscopic Studies on the Vitreous Body, Zonula and Collagen Fibrils]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 61, 829-840.
- Purkinje, JE. (1940). Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei. Breslau, 1823. Traduzione inglese di Cummins H. e Kennedy RW: *Am. J. Crim. Law and Criminol*, 31, 343.
- Qiao, H, Hisatomi, T, Sonoda, KH, Kura, S, Sassa, Y, Kinoshita, S, . . . Ishibashi, T. (2005). The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype, and turnover. *British journal of ophthalmology*, 89(4), 513-517.
- Rabl, C. (1903). Zur Frage nach der Entwicklung des Glaskörpers. *Anat. Anz*, 22, 573-581.
- Rabl, Carl. (1909). *Geschichte der anatomie an der Universität Leipzig* (Vol. 7): JA Barth.

- Rabl, Carl, y Reptilien, III. (1899). *Über Der Bau und Die Entwicklung Der Linse*: Wilhelm Engelmann.
- Raviola, Giuseppina. (1971). The fine structure of the ciliary zonule and ciliary epithelium with special regard to the organization and insertion of the zonular fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 10(11), 851-869.
- Redslob, BE. (1927). A Contribution to the Study of the Structure of the Vitreous. *Ann. d'ocul*, 164, 107.
- Redslob, E. (1928). et P. Reiss Contribution a l'etude du gonflement du vitré. *Ann. Oculist.(Paris)*, 165, 641.
- Redslob, E. (1931). Le development du corps vitré chez le poulet. *Ann Oculist*, 168, 29.
- Redslob, E, y Reiss, P. (1929). Sur les variations expérimentales du tonus oculaire en relation avec les propriétés physico-chimiques du corps vitré. *Ann. d'ocul.*, 166, 1.
- Redslob, Edmond. (1932). *Le corps vitré: son développement, sa structure ses propriétés physico-chimiques*: Masson et Cie.
- Reeser, FH, y Aaberg, T. (1979). Vitreous humor *Physiology of the Human Eye and Visual System* (pp. 284): Harper y Row Hagerstown.
- Reichling, W, y Schwarz, W. (1953). Elektronenmikroskopische Befunde am Glaukomglaskörper. *Ber. Deutsch. Ophth. Ges. Heidelberg.*, 58, 322.
- Remky, H. (1988). [Ophthalmoscopy attempts before Helmholtz]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 193(2), 211-218. doi: 10.1055/s-2008-1050250
- Remky, h. (1990). Die Kanäle und sogenannten Kanäle von Hovius, Fontana, Schlemm und Hannover: Geschichte ihrer Entdeckung. *Julius-Hirschberg- Gesellschaft*, 33, 118-135.
- Retzius, Gust. (1871). Om membrana limitans retinae interna. *Nordiskt Medicinskt Arkiv*, 3(2), 1-34.

- Retzius, Gustav. (1894). *Ueber den Bau des Glaskörpers und der Zonula Zinnii in dem Auge des Menschen und einiger Thiere*: G. Fischer.
- Rhodes, R. H. (1983a). A comparative study of vitreous-body and zonular glycoconjugates that bind to the lectin from *Ulex europaeus*. *Histochemistry*, 78(3), 349-360.
- Rhodes, R. H. (1983b). An ultrastructural study of histochemical staining of complex carbohydrates in the mouse posterior vitreous body. *Histochemistry*, 78(1), 125-143.
- Rhodes, R. H. (1985). An ultrastructural study of complex carbohydrates in the posterior chamber and vitreous base of the mouse. *Histochem J*, 17(3), 291-312.
- Rittig, Michael, Flügel, Cassandra, Prehm, Peter, y Lütjen-Drecoll, Elke. (1993). Hyaluronan synthase immunoreactivity in the anterior segment of the primate eye. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 231(6), 313-317.
- Rohen, JW. (1979). Scanning electron microscopic studies of the zonular apparatus in human and monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18(2), 133-144.
- Rohen, JW, y Rentsch, FJ. (1969). Der konstruktive Bau des Zonulaapparates beim Menschen und dessen funktionelle Bedeutung. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 178(1), 1-19.
- Rosen, E. (1970). Zonulo-hyaloideo ligament. *Ann Ophthal*, 2, 857-862.
- Rosen, Emanuel. (1966). Detachment of the anterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, 62(6), 1185-1194.
- Rosen, Emanuel. (1969). Vibration of the anterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, 68(1), 133-143.

- Rossi, A. A. (1953). Structure of the vitreous body observations by means of the phase-contrast microscope. *Br J Ophthalmol*, 37(6), 343-348.
- Ruete, Christian Georg Theodor. (1852). *Der Augenspiegel und das Optometer für praktische Ärzte*: Dieterich.
- Ruska, Ernst. (1942). Electronic microscope: Google Patents.
- Ruska, Ernst. (1987). The development of the electron microscope and of electron microscopy. *Bioscience reports*, 7(8), 607-629.
- Ruysch, Fredericus. (1744). *Opera omnia anatomico-medico-chirurgica, huc usque edita* (Vol. 2): apud Janssonio-Waesbergios.
- Saga, T., Tagawa, Y., Takeuchi, T., Nerome, K., y Matsuda, H. (1984). Electron microscopic study of cells in vitreous of guinea pig. *Jpn J Ophthalmol*, 28(3), 239-247.
- Sakamoto, T., y Ishibashi, T. (2011). Hyalocytes: essential cells of the vitreous cavity in vitreoretinal pathophysiology? *Retina*, 31(2), 222-228. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181facfa9
- Sakamoto, Taiji. (2003). [Cell biology of hyalocytes]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 107(12), 866-882; discussion 883.
- Salzmann, Maximilian. (1900). *Die zonula ciliaris und ihr verhältnis zur umgebung: ein anatomische studie*: Franz Deuticke.
- Salzmann, Maximilian. (1912). *Anatomie und histologie des menschlichen augapfels im normalzustande: seine entwicklung und sein altern*: F. Deuticke.
- Samuels, Bernard. (1933). PROFESSOR ANTON ELSCHNIG. *Arch Ophthalmol*, 10(1), 110.
- Sang, D. N. (1987). Embryology of the vitreous. Congenital and developmental abnormalities. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 223 Pt 1, 11-35.

- Sarton, Geroge. (1927). Introduction to the History of Science.
- Schaaff, E. (1907). Der Zentralkanal des Glaskörpers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 67(1), 58-64.
- Schaaff, E. (1909). Das konstante Vorkommen des Zentralkanals des Glaskörpers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 71(1), 186-194.
- Schepens, C. L. (1954). Clinical aspects of pathologic changes in the vitreous body. *Am J Ophthalmol*, 38(1:2), 8-21.
- Schepens, C. L. (1957). Research on the vitreous body. *Bibl Ophthalmol*, 12(47), 66-72.
- Schepens, Charles L, Hartnett, Mary Elizabeth, y Hirose, Tatsuo. (2000). *Schepens' retinal detachment and allied diseases*: Butterworth-Heinemann Medical.
- Schepens, Charles L., y Neetens, A. (1987). *The Vitreous and vitreoretinal interface*. New York: Springer-Verlag.
- Schickore, Jutta. (2007). *The microscope and the eye: a history of reflections, 1740-1870*: University of Chicago Press Chicago.
- Schiefferdecker, P. (1882). Ueber die Verwendung des Celloidins in der anatomischen Technik. *Arch. f. Anatomie und Physiologie. Anat. Abtheilung*, 198.
- Schlegel, HJ. (1969). Eine einfache weitwinkeloptik zur spaltlampenmikroskopischen untersuchung des augenhintergrundes (panfundoskop). *Documenta Ophthalmologica*, 26(1), 300-308.
- Schnitzler, A, Rácz, J, y Süveges, I. (1972). [Dependence of the hyaloideocapsular connection on age]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 161(1), 66-68.

- Schoeler, Heinrich Leopold. (1848). *De oculi evolutione im embryonibus gallinaceis*: Typis H. Laakmanni.
- Schuchardt, Eduard, y Knoch, Mechthild. (1950). Elektronenmikroskopische Befunde am Glaskörper des Auges. *Naturwissenschaften*, 37(18), 426-426.
- Schulz, Georg, Waschkes, Conny, Pfeiffer, Franz, Zanette, Irene, Weitkamp, Timm, David, Christian, y Müller, Bert. (2012). Multimodal imaging of human cerebellum-merging X-ray phase microtomography, magnetic resonance microscopy and histology. *Sci Rep*, 2.
- Schwalbe, G. (1870a). Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane, Erlangen: Edward Besold. *Arch. Mikr. Anat*, 6, 261.
- Schwalbe, G. (1870b). Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 6(1), 261-362.
- Schwalbe, G. (1874). Mikroskopische Anatomie des Sehnerven, der Netzhaut und des Glaskörpers. *Graefe-Saemlisch Handbllch der gesamten Augenhellkunde*, 1, 321-479.
- Schwalbe, Gustav. (1870). *De canali Petiti et de zonula ciliari: commentatio*. Gebauer-Schwetschke.
- Schwalbe, Gustav Albert. (1887). *Lehrbuch der Anatomie des Auges*: Verlag von Eduard Besold.
- Schwann, Théodore. (1839). *Mikroskopische Untersuchungen ueber die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiers und Pflanzen*: GL Reimer.
- Schwarz, Proffessor Dr W. (1976). Electron microscopic study on the gel of the central part of the corpus vitreum in the ox. *Cell and tissue research*, 168(2), 271-275.

- Schwarz, W. (1960). *Electron microscopic observations of the human vitreous body*. Paper presented at the ANATOMICAL RECORD.
- Schwarz, W. (1951a). [Electron microscope studies of the structure of the vitreous body of the bovine eye]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 36(1), 45-61.
- Schwarz, W. (1951b). [The gelfibrils of the human vitreous]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 36(3), 284-292.
- Schwarz, W. (1956). [Electron microscopic studies of vitreous humor sections]. *Anat Anz*, 102(22-24), 434-442.
- Schwarz, W., y Schuchardt, E. (1950). [Structure of the fresh vitreous body; phase contrast, dark field, and immersion studies with the ultramicroscope]. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 35(3-4), 293-310.
- Scott, J. D. (1974). A new approach to the vitreous base. *Mod Probl Ophthalmol*, 12(0), 407-410.
- Seaman, A. R., y Storm, H. K. (1965). Electron Microscope Observations on the Hyalocytes of the Vitreous Body in the Domestic Fowl (*Gallus Domesticus*). *Exp Eye Res*, 4, 13-17.
- Sebag, J. The Vitreous: Structure, Function, and Pathobiology. 1989: Springer-Verlag New York.
- Sebag, J. (1987). Age-related changes in human vitreous structure. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 225(2), 89-93.
- Sebag, J. (1989a). Embryology of the Vitreous *The Vitreous* (pp. 7-16): Springer.
- Sebag, J. (1989b). Structure of the vitreous *The Vitreous*: Springer.
- Sebag, J. (1989c). Structure of the vitreous *The Vitreous* (pp. 35-58): Springer.

- Sebag, J. (1992). Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (Lond)*, 6(6), 541-552.
- Sebag, J, Ansari, Rafat R, Dunker, Stephan, y Suh, Kwang I. (1999). Dynamic light scattering of diabetic vitreopathy. *Diabetes technology y therapeutics*, 1(2), 169-176.
- Sebag, J, y Balazs, EA. (1984). *Human vitreous structure in childhood*. Paper presented at the Transactions of the Sixth Congress of the International Society for Eye Research.
- Sebag, J, y Hageman, GS. (2000). Vitreo-retinal interface. *Interfaces. Fondazione GB Bietti, Rome*.
- Sebag, J, Silverman, Ronald H, y Coleman, D Jackson. (2014). II. F. To See the Invisible: The Quest of Imaging Vitreous *Vitreous* (pp. 193-219): Springer.
- Sebag, J, y Yee, Kenneth MP. (1998). Vitreous—from biochemistry to clinical relevance. *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, 1.
- Sebag, J. (1985). [Fibrous structure of the human vitreous body]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*, 96, 395-397.
- Sebag, J. (1987a). Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 225(2), 89-93.
- Sebag, J. (1987b). Ageing of the vitreous. *Eye (Lond)*, 1 (Pt 2), 254-262. doi: 10.1038/eye.1987.45
- Sebag, J. (1987c). Structure, function, and age-related changes of the human vitreous. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 223 Pt 1, 37-57.
- Sebag, J. (1993a). Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231(5), 257-260.
- Sebag, J. (1993b). Precortical vitreous pockets and proliferative retinopathy. *Ophthalmology*, 100(11), 1599-1600.

- Sebag, J. (1997). Classifying posterior vitreous detachment: a new way to look at the invisible. *Br J Ophthalmol*, 81(7), 521.
- Sebag, J. (2002). Imaging vitreous. *Eye (Lond)*, 16(4), 429-439. doi: 10.1038/sj.eye.6700201
- Sebag, J. (2004a). Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242(8), 690-698. doi: 10.1007/s00417-004-0980-1
- Sebag, J. (2004b). Seeing the invisible: the challenge of imaging vitreous. *J Biomed Opt*, 9(1), 38-46. doi: 10.1117/1.1627339
- Sebag, J. (2008). To see the invisible: the quest of imaging vitreous. *Dev Ophthalmol*, 42, 5-28. doi: 10.1159/000138754
- Sebag, J. (2009). Vitreous: the resplendent enigma. *Br J Ophthalmol*, 93(8), 989-991. doi: 10.1136/bjo.2009.157313
- Sebag, J., Ansari, R. R., y Suh, K. I. (2007). Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245(4), 576-580. doi: 10.1007/s00417-006-0394-3
- Sebag, J., y Balazs, E. A. (1985). Human vitreous fibres and vitreoretinal disease. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 104 (Pt 2), 123-128.
- Sebag, J., y Balazs, E. A. (1989). Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30(8), 1867-1871.
- Sebag, J., Buckingham, B., Charles, M. A., y Reiser, K. (1992). Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 110(10), 1472-1476.
- Sebag, J., Buzney, S. M., Belyea, D. A., Kado, M., McMeel, J. W., y Trempe, C. L. (1990). Posterior vitreous detachment following panretinal laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228(1), 5-8.

- Sebag, J., Nie, S., Reiser, K., Charles, M. A., y Yu, N. T. (1994). Raman spectroscopy of human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35(7), 2976-2980.
- Sebag, Jerry. (2006). Charles L. Schepens—The Power of His Life. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 244(7), 771-772.
- Seefelder, R. (1911a). IV. Anatomischer Befund in einem Falle von angeborener Ektopie der Pupille mit Linsenluxation. *Ophthalmologica*, 25(4), 353-361.
- Seefelder, R. (1911b). Verschiedene Demonstrationen aus dem Gebiet der Entwicklungsgeschichte und Mißbildungslehre des Auges. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges*, 37, 353-357.
- Seefelder, R. (1930). Die Entwicklung des menschlichen Auges *Anatomie· Entwicklung· Missbildungen· Vererbung* (pp. 476-518): Springer.
- Seefelder, Stabsarzt Dr R. (1910). Beiträge zur Histogenese und Histologie der Netzhaut, des Pigmentepithels und des Sehnerven. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 73(3), 419-537.
- Seland, Johan H. (1992). The lens capsule and zonulae. *Acta Ophthalmol*, 70(S205), 7-12.
- Sheehan, JK, Atkins, EDT, y Nieduszyński, IA. (1975). X-ray diffraction studies on the connective tissue polysaccharides: Two-dimensional packing schemes for threefold hyaluronate chains. *J Mol Biol*, 91(2), 153-163.
- Shi, Yanrong, Tu, Yidong, De Maria, Alicia, Mecham, Robert P, y Bassnett, Steven. (2013). Development, composition, and structural arrangements of the ciliary zonule of the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54(4), 2504-2515.

- Shigekawa, Y. (1974a). [Studies on collagenase-like enzyme in the vitreous of rabbits. I. Proteinase activity in the normal vitreous and changes of activity after diathermy (author's transl)]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 78(12), 1491-1497.
- Shigekawa, Y. (1974b). [Studies on collagenase-like enzyme in the vitreous of rabbits. II. Comparison of vitreous proteinase activity after various retinal detachment surgery (author's transl)]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 78(12), 1498-1501.
- Sigelman, J. (1980). Vitreous base classification of retinal tears: clinical application. *Surv Ophthalmol*, 25(2), 59-70.
- Silverman, R. H., Ketterling, J. A., Mamou, J., Lloyd, H. O., Filoux, E., y Coleman, D. J. (2012). Pulse-encoded ultrasound imaging of the vitreous with an annular array. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 43(1), 82-86. doi: 10.3928/15428877-20110901-03
- Silverman, Ronald H. (2009). High-resolution ultrasound imaging of the eye—a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 37(1), 54-67.
- Silverman, Ronald H, Patel, Monica S, Gal, Omer, Sarup, Aman, Deobhakta, Avnish, Dababneh, Haitham, . . . Coleman, D Jackson. (2009). Effect of corneal hydration on ultrasound velocity and backscatter. *Ultrasound Med Biol*, 35(5), 839-846.
- Siraisi, Nancy G. (2009). *Medieval and early Renaissance medicine: an introduction to knowledge and practice*: University of Chicago Press.
- Slezak, H. (1964). [the Anterior Retrozonular and Ciliary Vitreous Body Detachment]. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*, 167, 89-98.
- Smith, David. (1868). STRUCTURE OF THE ADULT HUMAN VITREOUS HUMOUR. *The Lancet*, 92(2351), 376-378.

- Smith, G. N., Jr., y Newsome, D. A. (1978). The nature and origin of the glycosaminoglycans of the embryonic chick vitreous body. *Dev Biol*, 62(1), 65-77.
- Smith, Gilbert Morgan. (1915). The development of botanical microtechnique. *Transactions of the American Microscopical Society*, 34(2), 71-129.
- Snowden, J. M., y Swann, D. A. (1980). Vitreous structure. V. The morphology and thermal stability of vitreous collagen fibers and comparison to articular cartilage (type II) collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 19(6), 610-618.
- SNYDER, CHARLES. (1964). Aurelius Cornelius Celsus on Cataracts. *Arch Ophthalmol*, 71(1), 144-146.
- Sommer, Florian, Brandl, Ferdinand, Weiser, Barbara, Teßmar, Jörg, Blunk, Torsten, y Göpferich, Achim. (2009). FACS as useful tool to study distinct hyalocyte populations. *Exp Eye Res*, 88(5), 995-999.
- Sorrenson, Richard. (2001). Dollond y Son's pursuit of achromaticity, 1758-1789. *History of science*, 39, 31-55.
- Spanpani, Giuseppe. (1901). Alcune ricerche sull'origine e la natura del vitreo. *Monit. zool. ital*, 12, 145.
- Spencer, WH. (1985). Vitreous. *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook*, 2, 623-666.
- Stilling, J. (1869). Eine Studie über den Bau des Glaskörpers. *Archiv für Ophthalmologie*, 15(3), 299-319.
- Strampelli, B., y Posarelli, A. (1951). [Electron microscopy of aqueous humor, vitreous body and uveo-retinal pigments]. *Rend Ist Sup Sanit*, 14(10), 845-854.
- Straub, M. (1888). Beitrag zur Kenntniss des Glaskörper-Gewebes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 34(3), 7-20.

- Streeten, BA, y Wilson, DJ. (1982). Disorders of the vitreous. *Pathobiology of Ocular Disease*, 1383-1419.
- Streeten, BW. (1982). Zonular apparatus. *Biomedical foundations of ophthalmology*, 1, 1-23.
- Streng, B, Ruprecht, KW, y Wittern, R. (1991). [Johann Gottfried Zinn--a Franconian anatomist and botanist]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 199(1), 57-61.
- Strömberg, Eugén. (1931). *Zur Frage nach dem Baue des Glaskörpers*: Marcus.
- Sugar, H Saul, y Foster, Clifford C. (1981). Maximilian Salzmann. Ophthalmic pioneer and artist. *Surv Ophthalmol*, 26(1), 28-30.
- Sushruta, Acharya, y Bhishagratna, KK. (1907). Sushruta samhita. *Sri DalhanaAcharya, Sri Gayadas Acharya, Vaidya Jadavaji Trikamaji Acharya, 2003edition, Chaukhambha Sanskrit Sansthan, PP-824, page(528-531)*.
- Swann, D. A. (1980). Chemistry and biology of the vitreous body. *Int Rev Exp Pathol*, 22, 1-64.
- Swann, D. A., y Constable, I. J. (1972). Vitreous structure. I. Distribution of hyaluronate and protein. *Invest Ophthalmol*, 11(3), 159-163.
- Swann, D. A., Constable, I. J., y Harper, E. (1972). Vitreous structure. 3. Composition of bovine vitreous collagen. *Invest Ophthalmol*, 11(9), 735-738.
- Szent-Gyorgyi, A. (1917). Untersuchungen iiber die Struktur des Glaskorpers des Menschen. *Arch. f. Mikroskop. Anat*, 89.
- Szent-Györgyi, Albert. (1916). Untersuchungen über den Bau des Glaskörpers des Menschen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 89(1), 324-386.

- Szirmai, J. A., y Balazs, E. A. (1958). Studies on the structure of the vitreous body. III. Cells in the cortical layer. *AMA Arch Ophthalmol*, 59(1), 34-48.
- Szirmai, JA, y Balazs, EA. (1958). Studies on the structure of the vitreous body: III. Cells in the cortical layer. *AMA archives of ophthalmology*, 59(1), 34-48.
- Tamura, T., y Kishi, S. (1993). [Scanning electron microscopic findings of the premacular vitreous in eyes without posterior vitreous detachment]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 97(10), 1197-1202.
- Tasman, William, y Jaeger, Edward A. (2007). *Duane's Ophthalmology*: ARVO.
- Teng, C. C. (1966). Vitreous degenerative effect on collagen. II. An electron microscope study of the perivascular changes in the central retinal vessels of rabbits. *Am J Ophthalmol*, 61(3), 466-479.
- Teng, C. C. (1969). An electron microscopic study of cells in the vitreous of the rabbit eye. I. The macrophage. *Eye Ear Nose Throat Mon*, 48(1), 46-55.
- Teng, C. C., y Chi, H. H. (1957). Vitreous changes and the mechanism of retinal detachment. *Am J Ophthalmol*, 44(3), 335-356.
- Testut, L. Traité d'anatomie humaine. 1921. *Doin Ed., Paris*.
- Theopold, H, y Faulborn, J. (1979). Scanning electron microscopy of the vitreous body. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 211(3), 259-264.
- Theopold, H., y Faulborn, J. (1980). Scanning electron microscopic aspects of the vitreous body: technique of preparation. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 214(1), 33-38.
- Thimons, J. J. (1992). Posterior vitreous detachment. *Optom Clin*, 2(3), 1-24.
- Toldt, C. (1888). Lehrb. der Gewebelehre. *Stuttgart. Enke*.

- Tornatola, S. (1900). Note intorno alle „Osservazione sull'origine dell vitreo” del Dott. *Carini. Monit. zool. Ital*, 11, 106.
- Tornatola, S. (1904a). Per la storia del vitreo: rettifiche all dott. *G. Cirincione, Messina*.
- Tornatola, S. (1904b). Sulla membrana limitante interna della retina nei vertebrati. *Anat. Anz*, 24, 536.
- Tornatola, Sebastiano. (1901). *Nota di embriologia oculare*: G. Crupi.
- Triviño, A, Ramírez,, JM, Salazar, JJ, Ramírez, AI, y García-Sánchez, J. (1996). Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res*, 36(14), 2015-2028.
- Tsoucalas, Gregory, Karamanou, Marianna, Kousoulis, Antonis A, y Androutsos, George. (2012). Democritus (460-370 BC) on Embryology, Anatomy and Pediatrics: the unknown aspects of the Greek atomic scientist. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 117(3), 199-204.
- Tyndall, John. (1861). XXIII. On the absorption and radiation of heat by gases and vapours, and on the physical connexion of radiation, absorption, and conduction.—The bakerian lecture. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 22(146), 169-194.
- Ueno, N., Sebag, J., Hirokawa, H., y Chakrabarti, B. (1987). Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res*, 44(6), 863-870.
- v. Szent-Györgyi, Albert. (1913). Der Canalis hyaloideus im Auge des Schweines. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 85(1), 137-145.
- Vagaja, Nina N, Chinnery, Holly R, Binz, Nicolette, Kezic, Jelena M, Rakoczy, Elizabeth P, y McMenamin, Paul G. (2012). Changes in murine

hyalocytes are valuable early indicators of ocular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(3), 1445-1451.

- Vail, D. (1964). Complications after Cataract Surgery: After Results of Vitreous Loss. *Int Ophthalmol Clin*, 4, 789-813.
- Vail, Derrick. (1952). Zonule membrane and cataract expression. *AMA archives of ophthalmology*, 48(4), 405-413.
- Vail, Derrick. (1957). The zonule of Zinn and ligament of Wieger; their importance in the mechanics of the intracapsular extraction of cataract. *Trans Opthal Soc U K*, 77, 441.
- Van Duyse, D. (1905). Eléments de tératologie de l'oeil. *Encyclopédie française d'ophtalmologie*, 2, 503.
- van Leeuwenhoek, Antoni. (1800). *The select works of anthony van leeuwenhoek: containing his microscopical discoveries in many of the works of nature* (Vol. 1): translator.
- Van Pee, P. (1902). Recherches sur l'origine du corps vitré. *Arch. de biol*, 19.
- Varga, L., y Balazs, E. A. (1954). Studies on the structure of the vitreous body. II. Electrophoretic and sedimentation properties. *Am J Ophthalmol*, 38(1:2), 29-37.
- Versari, Riccardo. (1909). Über die Entwicklung der Blutgefäße des menschlichen Auges. *Anat. Anz*, 35, 105.
- Vesalius, Andreas. (1998). *De humani corporis fabrica*: Norman Publishing.
- Virchow, H. (1901). Facher, Zapfen, Leiste, Polster, Gefasse im Glaskorperraum von Wirbeltieren sowie damit in verbindung stehende Fragen. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 10, 720-844.

- Virchow, Hans. (1885). Die physikalische Natur des Glaskörpergewebes; die morphologische Natur desselben. *Ber. d. ophthalmol. Gesellschaft zu Heidelberg*.
- Virchow, R. (1852). Notiz über den Glaskörper. *Virchows Archiv*, 4(3), 468-468.
- Virchow, Rudolf. (1858). *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre: 20 Vorlesungen, gehalten während d. Monate Febr., März u. April 1858 im Patholog. Inst. zu Berlin*: Hirschwald.
- Vogt, A. (1942). Atlas Spaltlampen. *Mikroskopie*, 3, 846.
- Vogt, Alfred. (1941). *Handbook and Atlas of the Slit Lamp Microscopy of the Living Eye,,: Iris, Vitreous Body, Conjunctiva*: Schweizer Druck-und Verlagshaus.
- Völcker, HE, y Naumann, GOH. (1986). *Vitreous Pathology of the Eye* (pp. 557-576): Springer.
- von Gerlach, Joseph. (1880). *Beiträge zur normalen Anatomie: des menschlichen Auges*: FCW Vogel.
- von Haller, Albrecht. (1765). *Elementa physiologiae corporis humani: sumptibus Societatis Typographicae*.
- Von Helmholtz, Hermann. (1851). *Beschreibung eines Augen-spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge* (Vol. 2): Förstner.
- von Kölliker, Albert. (1879). *Embryologische Mittheilungen*: Niemeyer.
- Von Pappenheim, A. (1842). Die spezielle Gewebelehre des Auges.
- von Szily, Aurel. (1908). Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Embryo und dessen Verhältnis zur Glaskörperfrage. *Anatomische Hefte*, 35(3), 649-757.

- Vrabec, Fr. (1970). Plastic Histology: Study of Surfaces of Wet Tissues By: Means of Replicas. *Am J Ophthalmol*, 69(1), 111-117.
- Wagner, Henry. (1886). Physiologisch-chemische Untersuchungen des Auges. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 32(2), 155-204.
- Walcott, James C, y Provis, Jan M. (2003). Müller cells express the neuronal progenitor cell marker nestin in both differentiated and undifferentiated human foetal retina. *Clin Experiment Ophthalmol*, 31(3), 246-249.
- Wang, Michelle Y, Sadun, Alfredo A, y Sebag, J. Vitreo-Papillary Adhesion and Traction III. E. *Vitreous*, 299.
- Webb, Robert H. (1990). Scanning laser ophthalmoscope *Noninvasive diagnostic techniques in ophthalmology* (pp. 438-450): Springer.
- Weidle, E. G., Lisch, W., y Thiel, H. J. (1985). [Excision of the posterior lens capsule with preservation of the anterior vitreous face]. *Fortschr Ophthalmol*, 82(3), 256-258.
- Wieger, G. (1883). Über den Canalis Petiti und ein Ligamentum hyaloideocapsulare. Inaug. *Diss. der Med. Fakultät der Kaiser Wilhelm-Universität Straßburg*.
- Wildi, G. (1924). Vergleichend anatomische Untersuchungen am Spaltlampenmikroskop über die Persistenz des Canalis hyaloideus, mit besonderer Berücksichtigung der sogenannten Bogenlinien und der Linsennähte. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 114(1), 101-112.
- Willach, R. (1996). New light on the invention of the achromatic telescope objective. *Notes and Records of the Royal Society of London*, 195-210.
- Wojtkowski, Maciej, Leitgeb, Rainer, Kowalczyk, Andrzej, Bajraszewski, Tomasz, y Fercher, Adolf F. (2002). In vivo human retinal imaging by

- Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*, 7(3), 457-463.
- Wolfrum, M. (1906). Zur Genese des Glaskörpers. *Ber. Deutsch. Ophth. Ges*, 33, 341.
 - Wolfrum, M. (1907). Zur Entwicklung und normalen Struktur des Glaskörpers. *Graefes Arch. f. Ophthalmol.*, Bd. 65.(1908). *Beiträge zur Anatomie und Histologie beim Menschen und den höheren Wirbeltieren. Arch. f. Ophthalmol.*, Bd, 67.
 - Wolfrum, M. (1908a). Über Ursprung und Ansatz der Zonulafasern im menschlichen Auge. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 69(1), 145-171.
 - Wolfrum, M. (1908b). Zur Frage nach der Existenz des Glaskörperkanals. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 67(2), 370-376.
 - Wolfrum, M. (1907). Entwicklung und normalen Struktur des Glaskörpers. *Arch. f. Ophth. Bd. LXV*.
 - Wolter, J Reimer. (1964). Pores in the internal limiting membrane of the human retina. *Acta Ophthalmol*, 42(5-6), 971-974.
 - Wootton, J. F., Young, R. G., y Williams, H. H. (1954). Biochemistry of the eye. I. Chromatographic investigation of free amino acid constituents of vitreous humor. *AMA Arch Ophthalmol*, 51(5), 589-592.
 - Worst, J. G. (1977). Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 97(4), 550-554.
 - Worst, J. G., y Los, L. I. (1992). Comparative anatomy of the vitreous body in rhesus monkeys and man. *Doc Ophthalmol*, 82(1-2), 169-178.
 - Worst, Jan GF. (1991). Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol*, 109(8), 1058-1059.

- Worst, JGF, y Los, LI. (1992). Comparative anatomy of the vitreous body in rhesus monkeys and man. *Documenta Ophthalmologica*, 82(1-2), 169-178.
- Yamada, Eichi. (1969). Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol*, 82(2), 151-159.
- Yannuzzi, Lawrence A., Guyer, David R., y Green, William Richard. (1995). *The retina atlas*. St. Louis: Mosby.
- Yanoff, Myron, y Duker, Jay S. (2013). *Ophthalmology: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences.
- Younan, A. C. (1884). Histology of the Vitreous Humour. *J Anat Physiol*, 19(Pt 1), i1-15.
- Young, R. G., y Williams, H. H. (1954). Biochemistry of the eye. II. Gelatinous protein of vitreous body. *AMA Arch Ophthalmol*, 51(5), 593-595.
- Zhu, M., Penfold, P. L., Madigan, M. C., y Billson, F. A. (1997). Effect of human vitreous and hyalocyte-derived factors on vascular endothelial cell growth. *Aust N Z J Ophthalmol*, 25 Suppl 1, S57-60.
- Zhu, Meidong, Madigan, Michele C, van Driel, Diana, Maslim, Juliani, Billson, Francis A, Provis, Jan M, y Penfold, Philip L. (2000). The human hyaloid system: cell death and vascular regression. *Exp Eye Res*, 70(6), 767-776.
- Zimmerman, Lorenz E, y Straatsma, Bradley R. (1960). Anatomic relationships of the retina to the vitreous body and to the pigment epithelium. *Importance of the Vitreous Body in Retina Surgery with Special Emphasis on Reoperations*. CV Mosby Co: St Louis, 15-28.
- Zimmerman, R. L. (1980). In vivo measurements of the viscoelasticity of the human vitreous humor. *Biophys J*, 29(3), 539-544. doi: 10.1016/S0006-3495(80)85152-6

- Zinn, Johann Gottfried. (1753). *De ligamentis ciliaribus*: typis Joh. Christoph. Ludolph. Schulzii Acad. Typograph. M DCC LIII.
- Zinn, Johann Gottfried, y Wrisberg, Heinrich August. (1780). *Descriptio anatomica oculi humani iconibus illustrata*: apud viduam b. Abrami Vandenhoeck.
- Zsigmondy, Richard, y Siedentopf, Richard. (1903). Ober Sichtbarmachung und Größenbestimmung ultramikroskopischer Teilchen, mit besonderer Anwendung auf Goldrubingläser. *Annalen der Physik*, 10, 1-39.